

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑰ Anmeldenummer: 86111384.3

⑱ Anmeldetag: 18.08.86

⑤① Int. Cl.⁴: **C 07 D 309/30**

C 07 D 309/10, C 07 F 7/18

C 07 C 69/732, A 61 K 31/36-

5

C 07 D 409/10

③① Priorität: 29.08.85 DE 3530797
07.05.86 DE 3615446

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
08.04.87 Patentblatt 87/15

④④ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

⑦① Anmelder: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT**
Postfach 80 03 20
D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

⑦② Erfinder: **Beck, Gerhard, Dr.**
Gustav-Freytag-Strasse 24
D-6000 Frankfurt am Main(DE)

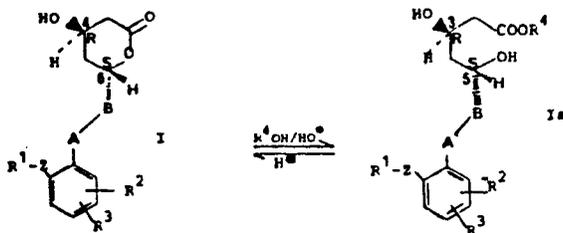
⑦② Erfinder: **Kerekjarto, Bela, Dr.**
Weilbacher Wälder FA 8
D-6238 Hofheim am Taunus 6(DE)

⑦② Erfinder: **Lau, Hans-Hermann, Dr.**
Kastanienhain 29
D-6232 Bad Soden am Taunus(DE)

⑦② Erfinder: **Wess, Günther, Dr.**
Hainstrasse 35
D-6455 Erlensee(DE)

⑤④ 3-Desmethyl-mevalonsäurederivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, pharmazeutische Präparate auf Basis dieser Verbindungen, ihre Verwendung sowie Zwischenprodukte.

⑤⑦ 3-Desmethyl-mevalonsäurederivate der Formel I (δ -Lacton) bzw. Ia (entsprechendes Dihydroxycarbon-säurederivat)



worin A-B, Z, R¹, R², R³ und R⁴ die angegebenen Bedeutungen haben, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen, ihre Verwendung als Arzneimittel und pharmazeutische Präparate werden beschrieben. Außerdem werden neue Zwischenprodukte für die Herstellung der Verbindungen der Formel I bzw. Formel Ia beschrieben.

3-Desmethyl-mevalonsäurederivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, pharmazeutische Präparate auf Basis dieser Verbindungen, ihre Verwendung sowie Zwischenprodukte

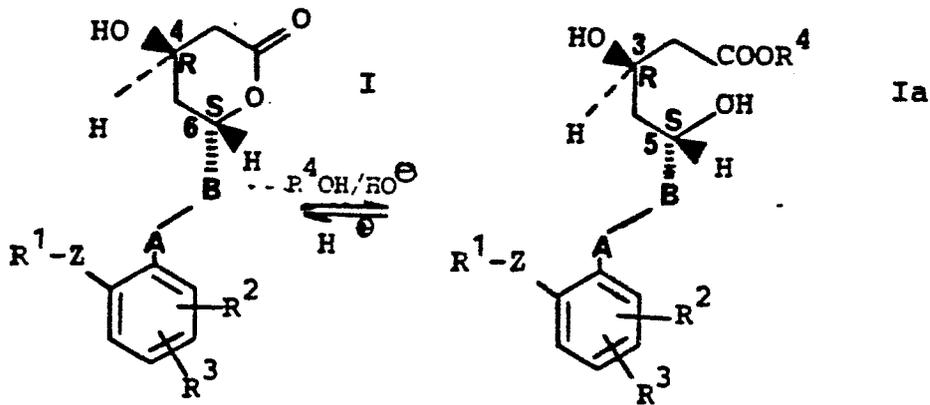
Derivate der 3-Hydroxy-3-methyl-glutarsäure (HMG) und der Mevalonsäure sind als Hemmer der Cholesterinbiosynthese beschrieben worden (M. T. Boots et al., J. Pharm. Sci. 69, 306 (1980), F. M. Singer et al., Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 102, 370 (1959), H. Feres, Tetrahedron Lett. 24, 3769 (1983)). 3-Hydroxy-3-methyl-glutarsäure selbst zeigt an der Ratte und im Humanversuch signifikante cholesterinsenkende Wirkung (Z. Beg, Experimentia 23, 380 (1967), ibid 24, 15 (1968), P. J. Lupien et al., Lancet 1978, 1, 283)).

Endo et al. (Febs. Letter 72, 323 (1976), J. Biol. Chem. 253, 1121 (1978)) berichteten über die Hemmung der 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzym-A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase), des geschwindigkeitsbestimmenden Enzyms der Cholesterinbiosynthese, durch das Fermentationsprodukt "Compactin".

Brown et al. (J. Chem. Soc. 1165 (1976)) bestimmten die chemische Struktur und die absolute Konfiguration des "Compactins" durch eine Kombination chemischer, spektroskopischer und radiokristallographischer Methoden und konnten zeigen, daß "Compactin" ein Derivat des 3-Desmethyl-mevalonsäurelactons ist.

Compactin-Derivate, die die Aktivität der HMG-CoA-Reduktase hemmen, wurden bereits beschrieben (G.E. Stokker et al., J. Med. Chem. 28, 347-358 (1985)).

Die vorliegende Erfindung betrifft neue synthetische Analoga des "Compactins" der allgemeinen Formel I,



in Form des dargestellten δ -Lacton der Formel I oder in Form des Dihydroxysäure-Derivates Ia. In den Formeln bedeuten:

- 15 A-B einen Rest der Formel $-\text{CH}=\text{CH}-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
Z eine $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ Gruppe,
- 20 R^1 einen cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls mit 1 oder 2 Methylgruppen substituiert ist, einen Phenylrest, der im Kern 1-3fach substituiert sein kann mit Halogen, Trifluoromethyl, Alkyl oder Alkoxy mit je 1-6 C-Atomen oder mit Hydroxymethyl, oder einen Furyl-, Thienyl oder Pyridylrest, wobei die heteroaromatischen Reste 1-2fach substituiert sein können mit Halogen, Trifluoromethyl, Alkyl oder Alkoxy mit je 1-6 C-Atomen,
- 30 R^2, R^3 Wasserstoff, Halogen, Trifluoromethyl, Alkyl oder Alkoxy mit je 1-6 C-Atomen,
- 35 R^4 Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten C_1-C_5 -Alkylrest, Benzyl, 1-2fach mit C_1-C_4 -Alkyl oder Halogen substituiertes Benzyl, Alkalimetall oder Ammonium (NH_4^{\oplus}) oder mit C_1-C_4 -Alkyl oder Hydroxy- C_1-C_4 -alkyl substituiertes Ammoniumion.

Die Erfindung betrifft die reinen Enantiomeren mit der in der allgemeinen Formel I angegebenen absoluten Konfiguration 4R, 6S, wobei die offenkettigen Carbonsäuren bzw. Ester und Salze die absolute Konfiguration 3R, 5S besitzen.

5

Unter den Substituenten R^1 sind bevorzugt:

10 Cyclopentyl, Cyclohexyl, oder ein Phenylrest, der im Kern 1-3fach substituiert sein kann mit Halogen, Trifluormethyl, Hydroxymethyl, Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, ein Furyl-, Thienyl- oder Pyridylrest, wobei die heteroaromatischen Reste 1-2fach substituiert sein können, mit Halogen, Trifluormethyl, Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen.

15

Unter den Substituenten R^2 , R^3 sind bevorzugt:

20 Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Alkyl oder Alkoxy mit je 1 bis 4 C-Atomen.

20

Unter den Substituenten R^4 sind bevorzugt:

25 Wasserstoff, Methyl, Äthyl, Isopropyl, Isobutyl, Benzyl, Natrium, Kalium, Ammonium, Trishydroxymethyl-methylamin.

25

Unter den Substituenten R^1 sind die im folgenden aufgeführten besonders bevorzugt:

30 Cyclopentyl, Cyclohexyl oder ein unsubstituierter Phenylrest, oder mit Halogen, Trifluormethyl, Hydroxymethyl, C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Phenyl oder Furyl-, Thienyl oder Pyridyl-Rest, wobei die heteroaromatischen Reste einfach substituiert sein können mit Halogen, Trifluormethyl, C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy, insbesondere die Reste:
35

Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl, 4-Chlor-phenyl, 2-Chlor-phenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Fluor-3-methylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 4-Methoxyphenyl, 3-Methoxyphenyl, 3-Methylphenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 3-Furyl, 2-Furyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2,6-Dimethyl-4-Pyridyl, 3-Hydroxy-methylphenyl, 3-Äthylphenyl, 3-Isopropylphenyl, 3-Isobutylphenyl, 3-tert.-Butylphenyl, 2-Chlor-3-thienyl.

10

Unter den Substituenten R^2 , R^3 sind besonders bevorzugt:

Wasserstoff, 2-Methyl, 2-Trifluormethyl, 2,4-Dimethyl, 2-Methyl-4-chlor, 2-Chlor-4-methyl, 2,4-Bistrifluormethyl, 2-Äthyl, 2-Isopropyl, 2-Isobutyl, 2-Chlor, 2-Fluor, 2-Brom, 2,4-Dichlor, 2,4-Difluor, 2-Methoxy, 4-Methoxy, 4-Dimethoxy.

15

Unter den Substituenten R^4 sind besonders bevorzugt:

Wasserstoff, Methyl, Äthyl, Benzyl, Natrium, Kalium, Ammonium, Trishydroxymethyl-methylamin.

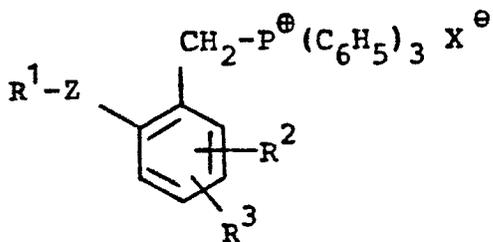
20

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formeln I und Ia, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

25

a) die Phosphoniumsalze der Formel II

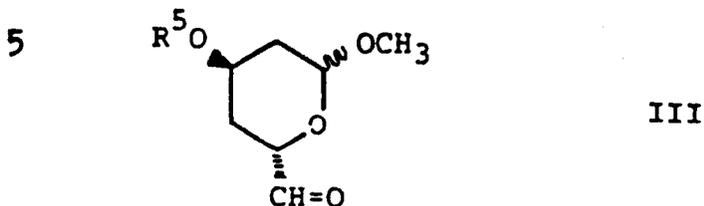
30



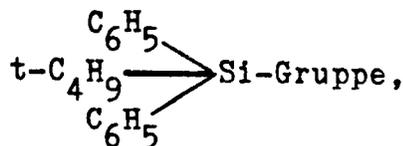
II

35

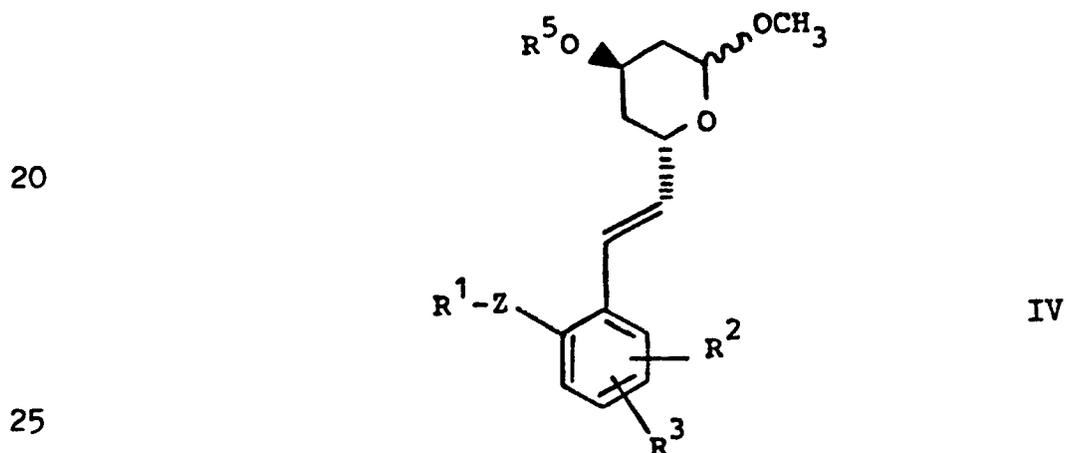
worin R^1 , R^2 , R^3 und Z die zur Formel I angegebene Bedeutung haben und $X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{J}$ ist, mit dem chiralen Aldehyd der Formel III umsetzt,



10 worin R^5 eine gegen Basen und schwache Säuren stabile Schutzgruppe bedeutet, z. B. die

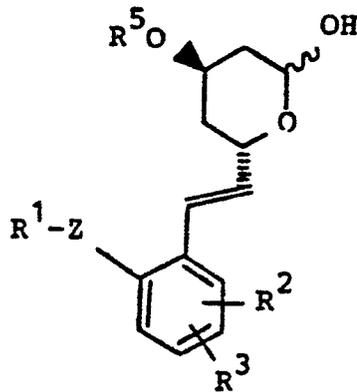


15 zu einer Verbindung der Formel IV



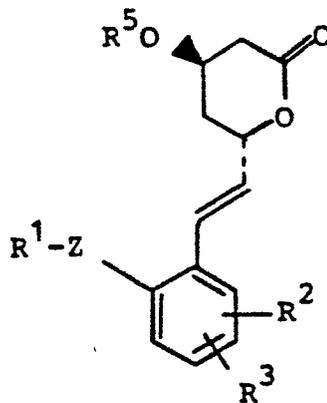
30 worin R^1 , R^2 , R^3 und Z die zur Formel I, R^5 die zur Formel III gegebene Bedeutung haben (und AB die $(-\text{CH}=\text{CH}-)$ -Gruppe darstellt),

35 b) in einer Verbindung der allg. Formel IV die Methylacetalfunktion sauer hydrolysiert zu einem Lactol der Formel V,



10 worin R^1 , R^2 , R^3 und Z die zur Formel I, R^5 die zur Formel III gegebene Bedeutung hat (und A-B die $(-CH=CH-)$ -Gruppe darstellt),

15 c) die Verbindung der allg. Formel V oxydiert zu einem Lacton der Formel VI,

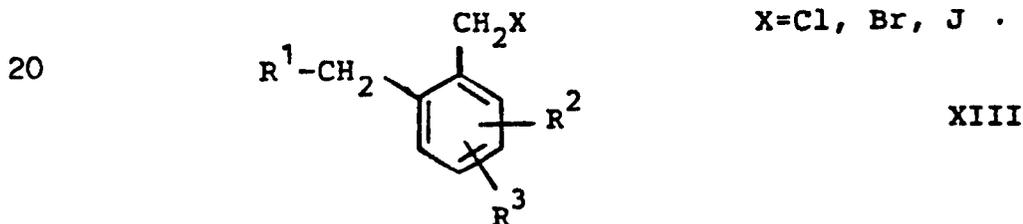


30 worin R^1 , R^2 und R^3 und Z die zur Formel I, R^5 die zur Formel III gegebene Bedeutung hat (und A-B die $(-CH=CH-)$ -Gruppe darstellt),

35 d) in einer Verbindung der allg. Formel VI die Schutzgruppe R^5 abspaltet zu einer Verbindung der Formel I, worin R^1 , R^2 , R^3 und Z die zur Formel I angegebenen Bedeutungen haben und A-B die $(-CH=CH-)$ -Gruppe darstellt, gegebenenfalls eine Verbindung der allgemeinen Formel I

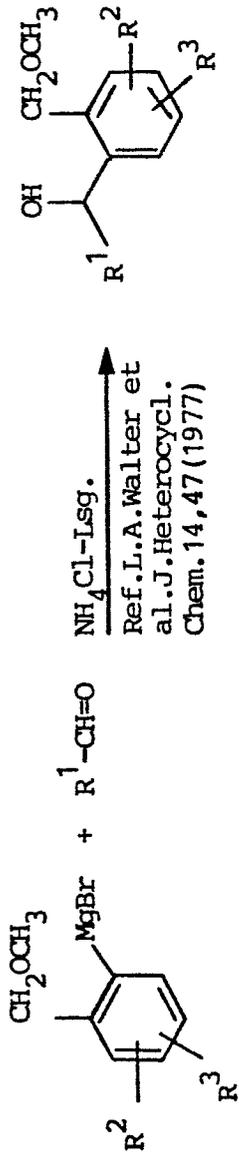
bei der A-B eine (-CH=CH-)Gruppe darstellt, hydriert zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A-B eine (-CH₂-CH₂-)Gruppe darstellt, wobei die Hydrierung auch bei den Verbindungen der Formeln IV, V oder VI erfolgen kann zu entsprechenden Verbindungen, worin A-B die (-CH₂-CH₂-)Gruppe darstellt, gegebenenfalls ein Hydroxylacton I in die entsprechenden freien Hydroxysäuren Ia bzw. deren Salze überführt oder gegebenenfalls den entsprechenden Ester aus den freien Hydroxysäuren Ia bzw. aus dem Hydroxylacton I darstellt.

Die im erfindungsgemäßen Verfahren als Ausgangsmaterial verwandten Phosphoniumsalze der allgemeinen Formel II, wenn Z=CH₂ und R¹, R², R³ die zur allg. Formel I gegebene Bedeutung haben, erhält man z. B. durch Umsetzung der entsprechenden substituierten Benzylhalogenide der allg. Formel XIII (vgl. Schema 1)



25 mit Triphenylphosphin in Actonitril, Toluol oder anderen vergleichbaren Lösungsmitteln (vgl. Beispiele 7 a - i). Zur Herstellung der substituierten Benzylhalogenide XIII kann man, wenn R¹, R² und R³ die zur allg. Formel I angegebene Bedeutung haben, analog dem Verfahren arbeiten, das von L. A. Walter et al., J. Heterocycl. Chem. 14, 47 (1977) beschrieben wurde (Schema 1-Weg A). In Abhängigkeit von R¹, (vergl. z. B. Tabelle 1) ist es vorteilhaft, zur Herstellung der Verbindung der allg. Formel XIII (Schema 1) den Syntheseweg B einzuschlagen (vgl. auch Bsp. 1, 4, 5, 6).

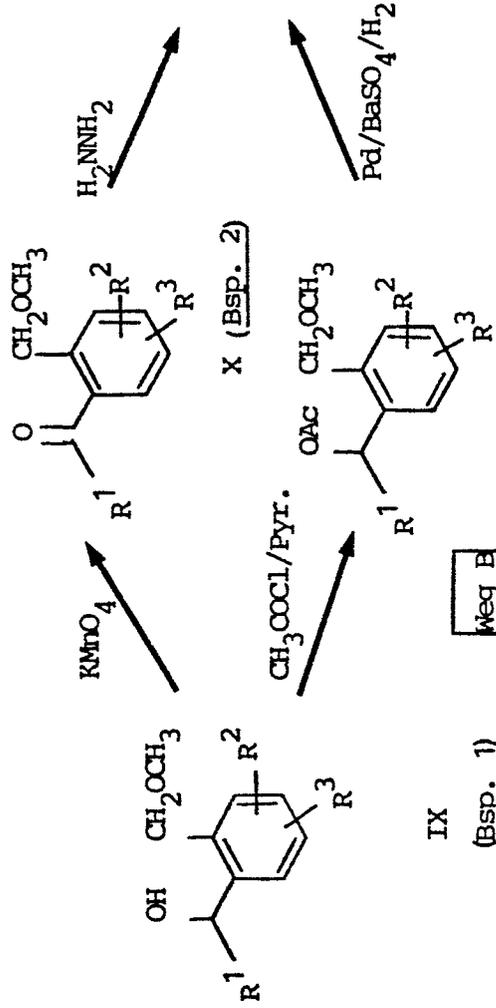
Schema 1



NH₄Cl-Lsg.
Ref. L.A. Walter et
al. J. Heterocycl.
Chem. 14, 47 (1977)

VIII

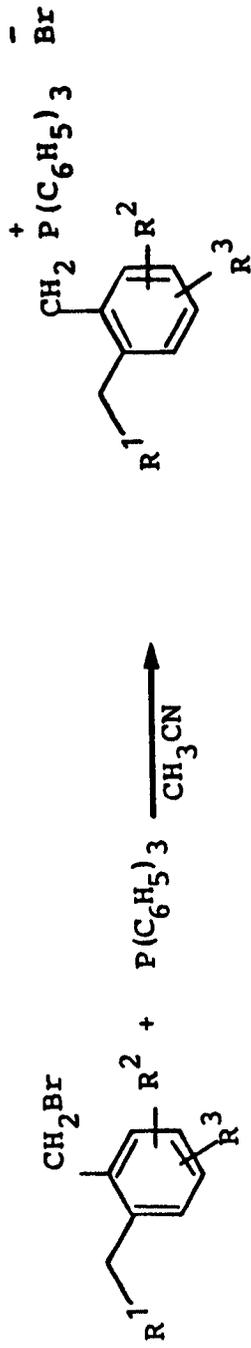
Weg A



XII
(Bsp. 3 (Weg A))
(Bsp. 5 (Weg B))

48 %ige HBr

Fortsetzung Schema 1



XIII

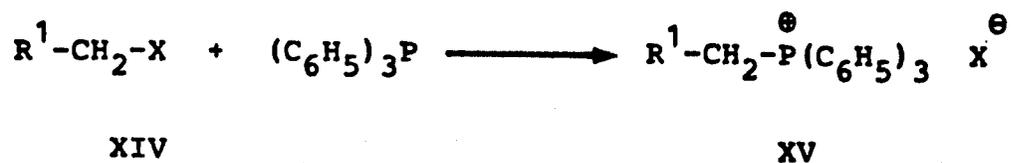
(Bsp. 6)

II (Z=CH₂)

(Bsp. 7)

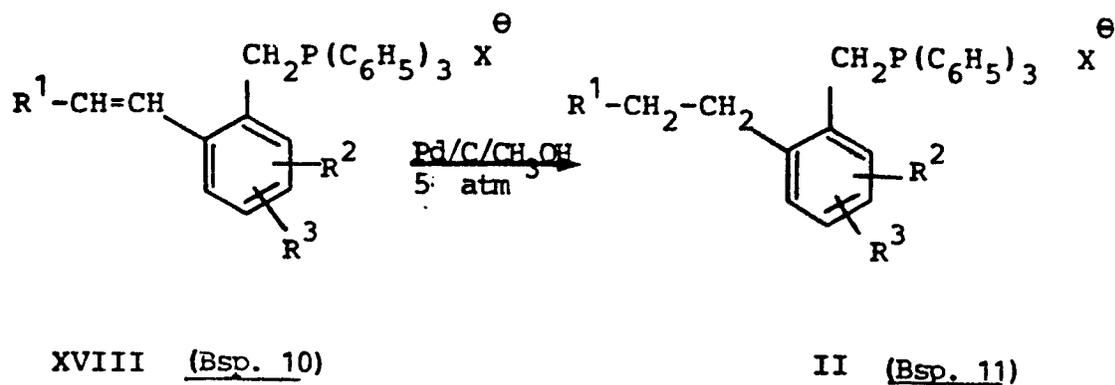
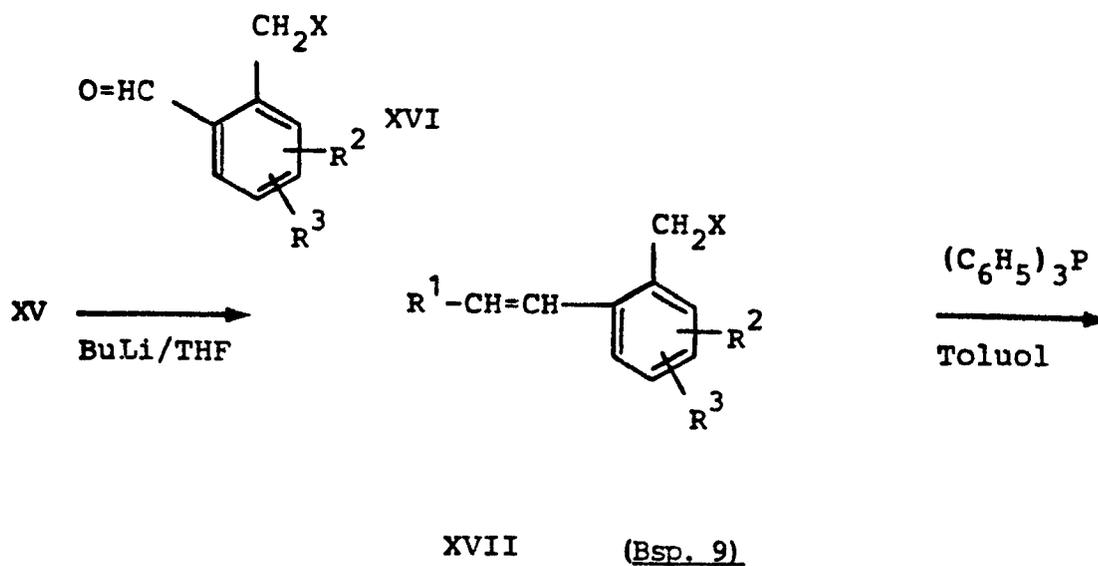
Die im erfindungsgemäßen Verfahren als Ausgangsmaterial
verwandten Phosphoniumsalze der allg. Formel II, wenn
 $Z = \text{CH}_2 - \text{CH}_2$ ist und R^1 , R^2 und R^3 , die zur allg. Formel I
5 genannte Bedeutung haben, erhält man, wie in Schema 2 dar-
gestellt (vgl. auch Beispiele 8 bis 11).

Schema 2



X=Br, Cl

(Bsp. 8)



(Z=-CH₂-CH₂-)

Den im erfindungsgemäßen Verfahren als Ausgangsmaterial
verwandten chiralen Aldehyd der Formel III erhält man nach
einem literaturbekannten Verfahren (Yuh Lin, J. R. Falck,
Tetrahedron Letters 23, 4305-4308 (1982) aus dem entspre-
5 chenden Alkohol durch Oxidation mit z.B. CrO_3 .

Die Umsetzung des chiralen Aldehyds der Formel III mit
einem Phosponiumsalz der Formel II nach Wittig (z. B.
Wittig, Haag, Chem. Ber. 88, 1654 (1955)) ergibt die Ver-
10 bindungen der Formel IV, wobei eine bevorzugte Ausführungs-
form darin besteht, daß man die Phosponiumsalze der Formel
II in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dimethyl-
sulfoxid, DME, löst bzw. suspendiert und mit einer ge-
eigneten starken Base wie z. B. Natriumhydrid, Kalium-
15 tert. butylat, Li-äthylat oder Butyllithium die ent-
sprechenden Phosphorane freisetzt und anschließend den Aldehyd der
Formel III zugibt und bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ bis $+50\text{ }^\circ\text{C}$ 1-6 Std. reagieren läßt.

Die Verbindungen der Formel IV werden dabei überwiegend in
20 Form der Mischung der E/Z-Olefine erhalten. Mischungen von
E/Z-Olefinen können gegebenenfalls chromatographisch aufge-
trennt werden. Die reinen Z-Olefine können auch, wie bei
G. Drefahl Chem. Ber. 94, 907 (1961) beschreiben durch
Belichten der E/Z-Mischung in Lösungen, wie z. B. Toluol,
25 Nitrobenzol, erhalten werden.

Die entsprechenden reinen E-Olefine können wie von De Tar
et. al. in J. Amer. Chem. Soc. 78, 474 (1955) beschrieben
durch Erwärmen der E/Z-Mischungen in Lösung in Gegenwart
30 von Jod erhalten werden.

In den Verbindungen der Formel IV läßt sich die Methyl-
acetalschutzgruppe in der allgemein üblichen Weise durch
saure Hydrolyse selektiv abspalten, bevorzugt mit einer
35 Mischung von Eisessig, Tetrahydrofuran, Wasser im Ver-
hältnis 3 : 2 : 2 bei $+20$ bis $+90\text{ }^\circ\text{C}$ innerhalb 6-24 Stunden

Die Oxydation der Verbindungen der Formel V zu einem Lakton der Formel VI kann durch Oxydationsmittel wie $\text{CrO}_3 \times 2\text{Pyr}$, Pyridiumchlorochromat in inerten Lösungsmitteln, wie z. B. Methylenchlorid oder Chloroform erfolgen. Eine weitere Möglichkeit der Oxydation besteht in der Reaktion mit Thioanisol $/\text{Cl}_2/\text{NEt}_3$ in Tetrachlorkohlenstoff oder in der Umsetzung mit DMSO/Oxalylchlorid/ NEt_3 bei -20°C .

Zur Darstellung der Verbindungen der Formel I, wird die Schutzgruppe R^5 in den Verbindungen der Formel VI abgespaltet. Dies kann mit starken Säuren wie 5 normaler Salzsäure oder Schwefelsäure bei -10° bei $+30^\circ\text{C}$ geschehen, oder mit Fluoridionen, bevorzugt durch Lösen der Verbindungen der Formel VI in Tetrahydrofuran oder Diäthyläther und Zugabe einer Mischung von Tetrabutylammoniumfluorid und Eisessig mit anschließendem Rühren bei 0°C bis 40°C zwischen 1 bis 12 Stunden.

Verbindungen der Formel I, bei denen A-B eine $(\text{CH}=\text{CH})$ Gruppe darstellt, werden nach allgemein üblicher Methode, zweckmäßig bei Temp. zwischen 20° und 40° mit Wasserstoff in Gegenwart eines Metall-Katalysators, bevorzugt Palladium, Platin, PtO_2 oder PdO_2 zu Verbindungen der Formel I, bei denen A-B eine $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ Gruppe bedeutet, hydriert. Dabei kann bei Normaldruck in üblichen Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran, Essigester, Methanol, niedermolekularen Alkoholen, Eisessig, Chloroform hydriert werden, oder in Autoklaven bei erhöhtem Druck 2-50 atm. Die Hydrierung der $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppe kann auch bei den Verbindungen der Formeln IV, V oder VI erfolgen.

Die resultierenden Verbindungen der Formel I können in einfacher Weise durch Eindampfen des Lösungsmittels isoliert werden, gegebenenfalls nach chromatographischer Reinigung.

Die Verbindungen der Formel I fallen in optisch reiner Form an. Bezüglich der Konfiguration der Doppelbindung $(\text{A}-\text{B}) = -\text{CH}=\text{CH}-$ erhält man E/Z-Gemische, diese lassen sich auf allen Synthesestufen chromatographisch auftrennen, oder

zur E-Form isomerisieren. (vgl. dazu De Tar et. al J. Amer. Chem. Soc. 78,475 (1955))

Verbindungen der Formel I, in Form des δ -Lactons können in
5 alkalischem Medium zu den entsprechenden Salzen der Dihydroxysäuren verseift werden, z. B. mit NaOH oder KOH in einem niedermolekularen Alkohol wie Methanol oder in Ethern wie Dimethoxyethan oder THF, gegebenenfalls in Gegenwart von Wasser. In den erhaltenen Salzen der Dihydroxysäuren läßt sich das Alkalikation nach Ansäuern in Ionenaustauschern in üblicher Weise gegen beliebige Kationen austauschen. Dazu läßt man z. B. die Dihydroxysäuren durch
10 eine mit einem Kationenaustauscher, wie z. B. auf Basis Polystyrol/Divinylbenzol (^(R) Amberlite CG-150 oder
15 (^(R) Dowex-CCR-2) gefüllte Säule laufen. Der Kationenaustauscher ist mit dem gewünschten Kation beladen, z. B. mit Ammoniumionen, die sich von einem primären, sekundären oder tertiären Amin ableiten. Das gewünschte Salz erhält man durch Eindampfen des Eluats.

20 Ammoniumsalze der Dihydroxysäuren die sich von einem primären, sekundären oder tertiären Amin ableiten, kann man auch herstellen, indem man die freien Dihydroxysäuren in einer alkoholischen Lösung mit einer äquimolaren Menge
25 des entsprechendenamins versetzt und das Lösungsmittel eindampft.

Die freien Dihydroxysäuren Ia der δ -Lactone I lassen sich nach üblichen Methoden z. B. mit einem Diazoalkan verestern. So kann man z. B. Verbindungen der Formel I mit
30 $R^1 = H$ bei Temperaturen zwischen -40 und $+20$ °C mit einem Diazoalkan verestern, wobei die üblichen Lösungsmittel wie z. B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Chloroform oder niedermolekulare Alkohole wie Methanol verwendet werden
35 können. Die resultierenden Ester können in einfacher Weise durch Eindampfen des Lösungsmittels isoliert und ggf. chromatographisch gereinigt werden. Eine weitere Ver-

esterungsmethode besteht darin, daß man Salze der Dihydroxysäuren Ia in Gegenwart einer Base wie z. B. eines Metallalkoholates oder Metallcarbonates in einem geeigneten Lösungsmittel mit einem Alkylierungsmittel umsetzt. Als Metallalkoholate kommen z. B. Natriummethylat, Natriumethylat oder Kaliumtertiärbutylat in Betracht. Als geeignetes Lösungsmittel kommen Alkohole wie z. B. Methanol oder tert. Butanol, Ether wie Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan und insbesondere dipolare aprotische Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, oder N-Methylpyrrolidon in Betracht. Zur Darstellung von Estern der Dihydroxysäuren eignet sich auch die Methode der Umesterung mit Überschuß an Alkoholen wie z. B. Methanol, Ethanol, Isopropanol.

Sofern die einzelnen Reaktionsprodukte nicht bereits in genügend reiner Form anfallen, so daß sie für den folgenden Reaktionsschritt eingesetzt werden können, empfiehlt sich eine Reinigung mittels Kristallisation, Säulen-, Dünnschicht- oder Hochdruckflüssigkeitschromatografie.

Falls das Aldehyd der Formel III nicht als reines Enantiomeres vorliegt, können auch Mischungen der enantiomeren Endprodukte entstehen, die nach allgemein üblichen Verfahren aufgetrennt werden können.

Außer den in den Beispielen beschriebenen Verbindungen lassen sich nach den erfindungsgemäßen Verfahren die folgenden Verbindungen herstellen:

(+)-E-6S-[2-(2-(2-(4-Fluorophenyl)ethyl)-6-chlorophenyl-ethenyl)]-
 4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on
 (+)-E-6S-[2-(2-(2-(3-Trifluoromethylphenyl)ethyl)-6-chlorophenyl-ethenyl)]-
 4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on
 (+)-E-6S-[2-(2-(2-(3-Methoxyphenyl)ethyl)-6-chlorophenyl-ethenyl)]-
 4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on
 (+)-E-6S-[2-(2-(2-(4-Chlorophenyl)ethyl)-6-chlorophenyl-ethenyl)]-
 4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on
 (+)-E-6S-[2-(2-(2-(Cyclohexyl)ethyl)-6-chlorophenyl-ethenyl)]-
 4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on
 (+)-E-6S-[2-(2-(2-(2-Methylphenyl)ethyl)-6-methylphenyl-ethenyl)]-
 4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on
 (+)-E-6S-[2-(2-(2-(4-Fluorophenyl)ethyl)-4,6-dimethylphenyl-ethenyl)]-
 4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on
 (+)-E-6S-[2-(2-(2-(4-Fluorophenyl)ethyl)-4,6-dichlorophenyl-ethenyl)]-
 4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on
 (+)-E-6S-[2-(2-(2-(4-Fluorophenyl)ethyl)-4,6-difluorophenyl-ethenyl)]-
 4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on
 (+)-E-6S-[2-(2-(2-(4-Fluorobenzyl)-6-chlorophenyl-ethenyl)]-
 4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on
 (+)-E-6S-[2-(2-(2-(4-Fluorobenzyl)-6-fluorophenyl-ethenyl)]-
 4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on
 (+)-E-6S-[2-(2-(2-(Chlorobenzyl)-6-chlorophenyl-ethenyl)]-
 4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on
 (+)-E-6S-[2-(2-(2-(2-Methylbenzyl)-6-methylphenyl-ethenyl)]-
 4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on
 (+)-E-6S-[2-(2-(2-(Cyclohexylmethyl)-6-chlorophenyl-ethenyl)]-
 4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on
 (+)-E-6S-[2-(2-(2-(4-Fluorobenzyl)-4,6-dimethylphenyl-ethenyl)]-
 4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on
 (+)-E-6S-[2-(2-(2-(4-Chlorobenzyl)-4,6-difluorophenyl-ethenyl)]-
 4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on
 (+)-E-6S-[2-(2-(2-(4-Fluorobenzyl)-4,6-dichlorophenyl-ethenyl)]-
 4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on
 (+)-E-6S-[2-(2-(2-(4-Fluorophenyl)ethyl)-4,6-difluorophenyl-ethyl)]-
 4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on
 (+)-E-6S-[2-(2-(2-(Cyclohexylmethyl)-6-chlorophenyl-ethyl)]-
 4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on

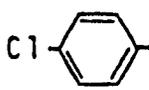
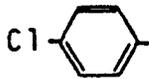
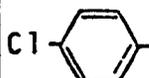
(*)-E-6S- [2-(2-(2-(Cyclohexylmethyl)-4,6-dimethylphenyl)-ethenyl]-
4R-hydroxy-3,4,5,5-tetrahydro-2H-pyran-2-on
(*)-E-6S- [2-(2-(2-(Cyclohexylmethyl)-4-methyl-6-chlor-phenyl)-ethenyl]-
4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on
(*)-E-6S- [2-(2-(2-(Cyclohexylmethyl)-4-chlor-6-methyl-phenyl)-ethenyl]-
4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on
(*)-E-6S- [2-(2-(2-(4,4-Dimethylcyclohexylmethyl)-4,6-dimethylphenyl)-ethenyl]-
4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on
(*)-E-6S- [2-(2-(2-(4,4-Dimethylcyclohexylmethyl)-4-methyl-6-chlor-phenyl)-ethenyl]-
4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on
(*)-E-6S- [2-(2-(2-(4,4-Dimethylcyclohexylmethyl)-4-chlor-6-methyl-phenyl)-ethenyl]-
4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on
(*)-E-6S- [2-(2-(2-(4-Fluorbenzyl)-4,6-dimethylphenyl)-ethenyl]-
4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on
(*)-E-6S- [2-(2-(2-(4-Fluorbenzyl)-4,6-dichlorphenyl)-ethenyl]-
4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on
(*)-E-6S- [2-(2-(2-(4-Fluorbenzyl)-4-methyl-6-chlor-phenyl)-ethenyl]-
4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on
(*)-E-6S- [2-(2-(2-(4-Fluorbenzyl)-4-chlor-6-methyl-phenyl)-ethenyl]-
4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on

Biologische Testsysteme:1. HMG-CoA-Reduktase-Aktivität in Enzympräparationen

5 Die HMG-CoA-Reduktase-Aktivität wurde an solubilisierten
Enzympräparationen aus Lebermikrosomen von Ratten ge-
messen, die nach Umstellung im Tag-Nacht-Rhythmus mit
Cholestyramin (®Cuemid) induziert wurden.
10 Als Substrat diente (S,R) ^{14}C -HMG-CoA, die Konzentration
von NADPH wurde während der Inkubation durch ein re-
generierendes System aufrechterhalten. Die Abtrennung
von ^{14}C -Mevalonat vom Substrat und anderen Produkten
(z. B. ^{14}C -HMG) erfolgte über Säulenelution, wobei das
15 Elutionsprofil jeder Einzelprobe ermittelt wurde. Auf
die ständige Mitführung von ^3H -Mevalonat wurde ver-
zichtet, weil es bei der Bestimmung um die Relativan-
gabe der Hemmwirkung handelt. In einer Versuchsreihe
wurden jeweils die enzymfreie Kontrolle, der enzym-
haltige Normalansatz (=100%) und solche mit Präparate-
20 zusätzen, in Konzentration 10^{-5} bis 10^{-9} M , zusammen behandelt.
Jeder Einzelwert wurde als Mittelwert aus 3 Parallel-
proben gebildet. Die Signifikanz der Mittelwertsunter-
schiede zwischen präparatefreien und präparatehaltigen
Proben wurde nach dem t-Test beurteilt.

25

Nach der oben beschriebenen Methode wurden von den
erfindungsgemäßen Verbindungen z.B. folgende Hemm-
30 werte auf die HMG-CoA-Reduktase ermittelt:

Beispiel (Tab. 10)	R ¹	R ²	R ³	Z	IC ₅₀ -Wert [M]
16 g		H	H	CH ₂ CH ₂	9.0 x 10 ⁻⁷
16 j		H	H	CH ₂	9.0 x 10 ⁻⁸
16 l		H	H	CH ₂	8.0 x 10 ⁻⁷
16 y		o-CH ₃	H	CH ₂	2,2 x 10 ⁻⁷
16 z		o-Cl	p-Cl	CH ₂	1,9 x 10 ⁻⁸
16 u		o-CH ₃	H	CH ₂ CH ₂	6,5 x 10 ⁻⁷
16 ab		o-Cl	H	CH ₂	2,3 x 10 ⁻⁷
16 ac		o-Cl	H	CH ₂	7,1 x 10 ⁻⁸

2. Supprimierung bzw. Inhibierung der HMG-CoA-Reduktase in Zellkulturen von Fibroblasten.

Monolayers von Fibroblasten (L-Zellen) in lipoprotein-freiem Nährmedium wurden mit entsprechenden Konzentrationen der Prüfsubstanzen eine bestimmte Zeit (z. B. 3 Stunden) inkubiert, dann wurde die HMG-CoA-Reduktaseaktivität der Zellen, modifiziert nach Chang et al. (J.

Biol. Chem. 256,6174 (1981)) bestimmt. Dazu wurden die Zellextrakte mit D,L- $[^3\text{H}]$ -HMGCoA inkubiert und das unter der Einwirkung der vorhandenen HMG-CoA-Reduktase-

5 aktivität aus den Zellen gebildete Produkt $[^3\text{H}]$ -Mevalonat nach Cyclisierung zu $[^3\text{H}]$ -Mevalonolacton dünn-schichtchromatographisch vom Ausgangsprodukt getrennt und unter Verwendung eines internen Standards von $[^{14}\text{C}]$ -Mevalonat die Menge des in der Zeiteinheit gebildeten $[^3\text{H}]$ -Mevalonats,
10 bezogen auf Zellproteinmenge bestimmt. Die unter Zusatz einer bestimmten Konzentration eines Prüfpräparates gefundene HMG-CoA-Reduktaseaktivität der Zellkultur wurde prozentual auf jene einer gleichbehandelten ohne Prüfpräparat, jedoch gleicher Lösungsmittelkonzentration, be-
15 zogen.

20

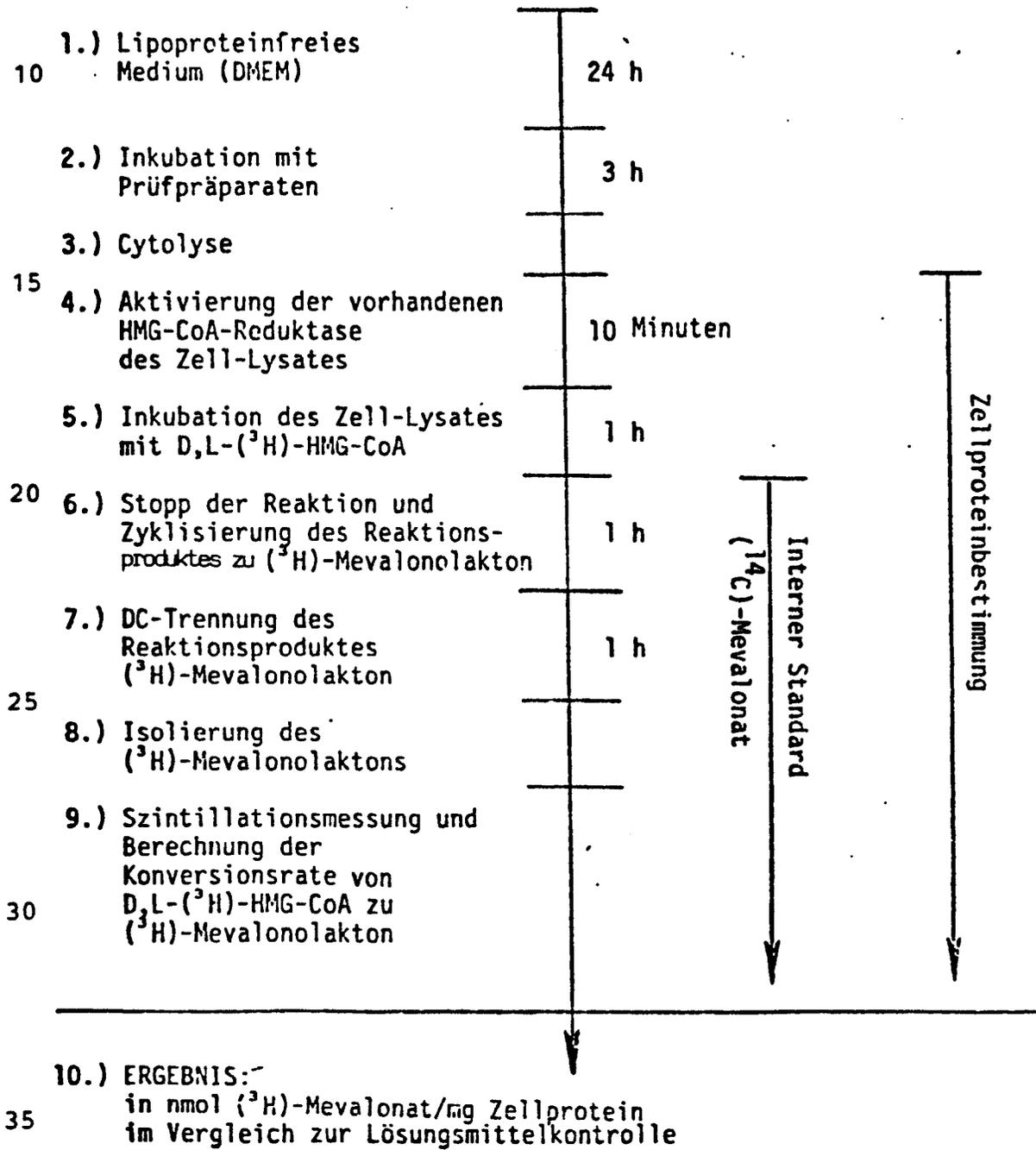
25

30

35

3. Prüfung von Substanzen auf
HEMMUNG DER HMG-CoA-REDUKTASE IN ZELLKULTUREN

5 konfluente Zellkultur (Monolayer) von HEP-G2-Zellen



Nach der oben beschriebenen Methode wurden von den erfindungsgemäßen Verbindungen z.B. folgende Hemmwerte auf die HMG-CoA-Reduktase (in HEP-G2-Zellen) ermittelt (Der IC_{50} -Wert (M) ist diejenige Konzentration der Verbindung, die eine 50%ige Hemmung der HMG-CoA-Reduktase-Aktivität bewirkt):

Beispiel (Tab. 10)	R ¹	R ²	R ³	Z	IC ₅₀ -Wert(M)
16 g		H	H	CH ₂ CH ₂	5.0×10^{-4}
16 j		H	H	CH ₂	3.8×10^{-4}
16 z		o-Cl	p-Cl	CH ₂	1.9×10^{-6}
16 u		o-CH ₃	H	CH ₂ CH ₂	2.0×10^{-4}
16 ab		o-Cl	H	CH ₂	2.1×10^{-4}
16 ac		o-Cl	H	CH ₂	3.2×10^{-6}
Mevinolin					6.0×10^{-6}

Die Verbindungen der allg. Formel I bzw. Ia zeichnen sich aus durch starke Hemmung der HMG-CoA-Reduktase, des geschwindigkeitsbestimmenden Enzyms der Cholesterinbio-

synthese. Das Enzym HMG-CoA-Reduktase ist in der Natur weit verbreitet. Es katalysiert die Bildung von Mevalonsäure aus HMG-CoA. Diese Reaktion ist ein zentraler Schritt der Cholesterinbiosynthese (vgl. J. R. Sabine in CRC Series in Enzyme Biology: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl Coenzym A Reduktase, CRC Press Inc. Boca Raton, Florida 1983 (ISBN 0-8493-6551-1)).

Hohe Cholesterinspiegel werden mit einer Reihe von Erkrankungen, wie z. B. koronarer Herzkrankheit oder Arteriosklerose in Verbindung gebracht. Daher ist die Senkung erhöhter Cholesterinspiegel zur Vorbeugung und Behandlung solcher Erkrankungen ein therapeutisches Ziel.

Ein Ansatzpunkt dazu liegt in der Hemmung bzw. Verminderung der endogenen Cholesterinbiosynthese. Hemmstoffe der HMG-CoA-Reduktase blockieren die Cholesterinbiosynthese auf einer frühen Stufe.

Die Verbindungen der allg. Formel I bzw. Ia eignen sich daher als Hypolipidemika und zur Behandlung bzw. Prophylaxe arteriosklerotischer Veränderungen.

Die Erfindung betrifft daher auch pharmazeutische Präparate auf Basis dieser Verbindungen sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Hypolipidemika und zur Prophylaxe arteriosklerotischer Veränderungen.

Die Anwendung der Verbindungen der Formel I bzw. Ia als Hypolipidemika oder Anti-arteriosklerotika erfolgt in oralen Dosen von 3 bis 2 500 mg, vorzugsweise jedoch im Dosisbereich von 10 - 500 mg. Diese Tagesdosen können nach Bedarf auch in zwei bis vier Einzeldosen aufgeteilt werden oder in Retardform verarbeitet werden. Das Dosierungsschema kann vom Typ, Alter, Gewicht, Geschlecht und medizinischen Zustand des Patienten abhängen.

Ein zusätzlicher cholesterinsenkender Effekt läßt sich

durch gleichzeitige Gabe der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Gallensäurebindenden Stoffen, wie z. B. Anionenaustauscherharzen, erzielen. Die erhöhte Gallensäureausscheidung führt zu einer verstärkten Neusynthese und damit zu einem erhöhten Cholersterinabbau (vgl. M. S. Brown, P. T. Koranen u. J. C. Goldstein Science 212,628 (1981); M. S. Brown, J. C. Goldstein Spektrum der Wissenschaft 1985, 1,96)

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I bzw. Ia können in Form der δ -Lactone, als freie Säuren oder in Form ihrer physiologisch unbedenklichen anorganischen oder organischen Salze oder als Ester zur Anwendung kommen. Säuren und Salze bzw. Ester können in Form ihrer wässrigen Lösungen oder Suspensionen oder auch gelöst oder suspendiert in pharmakologisch unbedenklichen organischen Lösungsmitteln wie ein- oder mehrwertigen Alkoholen wie z. B. Ethanol, Ethylenglykol oder Glycerin, in Triacetin, in Alkohol-Acetaldehyddiacetalgemischen, Ölen wie z. B. Sonnenblumenöl oder Lebertran, Ethern wie z. B. Diethylenglykoldimethylether oder auch Polyethern wie z. B. Polyethylenglykol oder auch in Gegenwart anderer pharmakologisch unbedenklicher Polymerträger wie z. B. Polyvinylpyrrolidon oder in festen Zubereitungen zur Anwendung gelangen.

Für die Verbindungen der Formel I bzw. Ia sind feste, oral verabreichbare Zubereitungsformen bevorzugt, die die üblichen Hilfsstoffe enthalten können. Sie werden nach üblichen Methoden hergestellt.

Als Zubereitungen für die orale Anwendung eignen sich insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln. Eine Dosierungseinheit enthält vorzugsweise 10 bis 500 mg Wirkstoff.

Die Verbindungen der Formel II, III, IV, V und VI sind neu und stellen wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung von Verbindungen der Formel I dar. Die Erfindung betrifft daher auch diese Verbindungen sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

5 Beispiel 1

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Verbindungen der allg. Formel IX (vgl. L. A. Walter et al., J. Heterocycl. Chem. 14,47 (1977)).

10 Beispiel 1a

(R², R³=H, R¹=2-Thienyl).

(2-Thienyl)-2-(methoxymethyl)phenyl-methanol IXa

15 6,34 (0,26 Mol) Magnesiumspäne, die mit etherischer Salzsäure angeätzt und danach gut getrocknet wurden, wurden mit einem Kristall Jod versetzt und mit 60 ml abs. THF überschichtet.

20 50 g (0,25 Mol) 2-Methoxymethyl-brombenzol (2-Brombenzylmethylether VII) in 500 ml abs. THF wurden langsam zuge-
tropft. Nach Beendigung der Grignardreaktion wurden bei
50° 27,9 g (0,25 Mol) 2-Thiophenaldehyd VIII in 200 ml
25 abs. THF langsam zugetropft. Anschließend wurde 2 Stunden
am Rückfluß erhitzt. Dann wurde das Tetrahydrofuran i.
Vak. abdestilliert. Die org. Phasen wurden vereint, ge-
trocknet mit MgSO₄, filtriert und i. Vak. eingeengt.

30 Ausbeute: 60 g 76 % d. Th. IXa
Rf = 0.42 Laufmittel: Cyclohexan/
Essigester 1 : 1

Beispiel 1b - 1i

35 Die Verbindungen IXb - IXi wurden in analoger Weise wie in
Beispiel 1a beschrieben dargestellt. (vgl.Tab 1)

Beispiel 2

Vorschrift zur Herstellung der Verbindungen der
allg. Formel X - Weg A

5 Beispiel 2a

(R², R³=H, R¹=2-Thienyl
2-Thienyl-2-(methoxymethyl)phenyl-ke-ton Xa

10 46 g (0,2 Mol) (2-Thienyl)-2-(methoxymethyl)phenyl-
methanol (Beispiel 1a) wurden in 380 ml Dioxan, 572 ml
H₂O und Zusatz von 5,72 g KOH gelöst und auf 40 °C er-
wärmt. Zu dieser Mischung wurde unter Rühren 24,94 g
15 (0,157 Mol) Kaljumpermanganat in kleineren Portionen bis
zur jeweiligen Entfärbung zugegeben. Nach beendeter Zugabe
wurde 45' bei 90 °C weitergerührt. Danach wurde abgekühlt
und mit 4 x 200 ml Äther extrahiert. Die organischen
Phasen wurden vereinigt, mit H₂O gewaschen und mit MgSO₄
20 getrocknet, eingeengt i. Vak., anschließend wurde über
Kieselgel mit Cyclohexan, Essigester = 1 : 1
filtriert.

Ausbeute: 34 g 74 % d. Th. Xa
25 Rf = 0.57 Laufmittel: Cyclohexan/
Essigester 1 : 1

Beispiel 2c, 2d, 2e, 2g, 2h

30 Die Verbindungen Xc, Xd, Xe, Xg und Xh wurden in analoger
Weise wie in Bsp. 2a beschrieben dargestellt (vgl. Tab. 1).

Beispiel 3

35 Vorschrift zur Herstellung der Verbindungen
der allg. Formel XII - Weg A

Beispiel 3a (R², R³=H, R¹=2-Thienyl)

2-Methoxymethyl-(2-thienyl)benzol XIIa

34 g (0.146 Mol) 2-Thienyl-2-(methoxymethyl)phenyl-
keton (Beispiel 2a) werden in 232 ml Triethylenglykol zusammen
mit 41.1 g KOH gelöst. Dann gibt man 24.68 ml 91 %iges
5 Hydrazin zu und erwärmt unter Rühren 1 Stunde auf 100 °C
und 5 Stunden auf 180 °C. Dann läßt man abkühlen, fügt
400 ml Eiswasser zu, und extrahiert 4 x mit 250 ml Äther.
Die vereinigten Ätherphasen werden mit ges. NaCl-Lösung
10 gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingeengt. Über SiO₂
wird mit Cyclohexan/Essigester 9 : 1 filtriert.

Ausbeute: 20 g (60 % d. Th.) XIIa
Rf = 0.61

15 Laufmittel: Cyclohexan/Essigester 4 : 1

Beispiel 3c, 3d, 3e

Die Verbindungen XIIc, XII d und XIIe wurden in analoger
20 Weise wie in Beispiel 3a beschrieben dargestellt:
(vgl. Tab. 1)

Beispiel 4

25 Vorschrift zur Herstellung der Verbindungen der
allg. Formel XI - Weg B

Beispiel 4 a (R¹ = 3,4,5-Trimethoxyphenyl, R², R³ = H)

30 (2-Methoxymethyl)phenyl-(3,4,5-trimethoxy)phenyl-acetylo-
methan XIg

23 g (0.072 Mol) (2-Methoxymethyl)phenyl-(3,4,5-trimetho-
phenyl-methanol (Beispiel 1g) wurden unter Stickstoff bei
35 0 - 5 °C in 230 ml CH₂Cl₂ abs. gelöst, vorgelegt und mit
34.9 g (0.43 Mol) abs. Pyridin versetzt.
Unter Eiskühlung wurden anschließend während 3/4 Stdn.

10.17 ml (0.144 Mol) Acetylchlorid unter Kühlung zuge-
tropft. 1/2 Stunde wurde nachgerührt.

Dann wurde die Reaktionsmischung auf Eis gegeben, und mit
CH₂Cl₂ extrahiert. Die org. Phase wurde eingengt. Der
5 Rückstand wurde 3 x mit Toluol versetzt und Reste von Py-
ridin wurden azeotrop abdestilliert; anschließend wurde in
H. V getrocknet.

Ausbeute: 26.0 g (~ 100% d. Th.) XIg

10 Rf = 0.45

Laufmittel: Cyclohexan/Essigester 1 : 1

Beispiel 4b, 4c, 4e, 4f, 4h, 4i

15

Die Verbindungen XIb, XIc, XIe, XI f, XIh und XII wurden in
analoger Weise, wie in Bsp. 4g beschrieben dargestellt
(vgl. Tab. 1).

20 Beispiel 5

Vorschrift zur Herstellung der Verbindungen der allgemei-
nen Formel XII - Weg B

25 Beispiel 5g (R¹ = 3,4,5-Trimethoxyphenyl, R², R³=H)

2-Methoxymethyl-(3,4,5-Trimethoxy)benzyl-benzol XIIg

6 g Palladium-Bariumsulfat wurden in 200 ml MeOH abs. vor-
30 hydriert. Dann wurden 26 g (0.072 Mol) (2-Methoxymethyl)
phenyl-(3,4,5-trimethoxy)phenyl-acetyloxy-methan (Beispiel
4g) + 5.92 g (0.072 Mol) Natriumacetat zugegeben und
hydriert. Nach 2 Stunden war die H₂-Aufnahme beendet. Über
ein Klärschichtfilter mit Kieselgel wurde die Aktivkohle
35 unter N₂ abgesaugt.

Das Filtrat wurde im Vak. eingengt und der Rückstand über
Kieselgel mit Cyclohexyn/Essigester 9 : 1 filtriert.

Ausbeute: 21 g 96.3 % d. Th. XIIg

Rf = 0.50

0217092

Laufmittel: Cyclohexan/Essigester 1 : 1

5

Beispiel 5b, 5c, 5f, 5h, 5i

Die Verbindungen XIIb, XIIc, XIIe, XIIh und XIIi wurden in analoger Weise wie in Bsp. 5g beschrieben hergestellt.

10 (vgl. Tab. 1)

Beispiel 6

Vorschrift zur Herstellung der Verbindungen der

15 allg. Formel XIII

Beispiel 6a 2-Thenyl-benzylbromid XIIIa (R¹=2-Thienyl,
R², R³=H)

20 13 g (0.059 Mol) 2-Methoxymethyl-(2-thenyl)benzol (Bsp. 3a) wurden in 130 ml 48%iger wässriger Bromwasserstoffsäure gelöst und 3 Stdn. unter Rückfluß gerührt.

Nach dem Abkühlen wurden 200 ml Toluol zugefügt und das Gemisch wurde kräftig durchgerührt. Die Toluolphase wurde
25 abgetrennt, die wässrige Phase 2 x mit Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 x mit Eiswasser, 1 x mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und 1 x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann wurde mit MgSO₄ getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde über
30 Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 9 : 1 filtriert.

Ausbeute: 15 g (94.3 % d. Th.) XIIIa

Rf = 0.63

35 Laufmittel: Cyclohexan/Essigester 4 : 1

Beispiel 6b-6i

Die Verbindungen XIIIb-XIIIi wurden in analoger Weise wie in Beispiel 6a beschrieben hergestellt (vgl. Tab. 1).

Zuflutmittel bei der
Dünnschichtchromatographie:
3) Chloroform
4) Toluol
1) Cyclohexan/EtOAc = 4:1
2) Cyclohexan/EtOAc = 1:1
5) Cyclohexan/EtOAc = 9:1

Tab. 1

Beispiel	R ¹ (R ² , R ³ = H)	IX Beispiel 1		X Beispiel 2 (Mog A)		XII Beispiel 3 (Mog A)		XI Beispiel 4 (Mog B)		XIII Beispiel 5 (Mog B)		XIII Beispiel 6	
		R _f -wert	Ausbeute	R _f -wert	Ausbeute	R _f -wert	Ausbeute	R _f -wert	Ausbeute	R _f -wert	Ausbeute	R _f -wert	Ausbeute
a		0.42 2)	76	0.57 2)	75	0.61 1)	60					0.63 1)	94
b		0.25 5)	84					0.19 3)	>95	0.48 3)	56		93
c		0.40 5)	95	0.41 1)	45	0.46 3)	89	0.36 1)	>95	0.46 3)	85	0.65 3/	99 Pp.:42-44°C
d		0.43 5)	70	0.47 1)	57	0.40 4)	29					0.65 3/	80 Pp.:53-55°C
e		0.37 2)	71	0.56 2)	32	0.45 1)	73	0.25 1)	>95			0.56 1)	93
f		0.52 2)	76					0.6 2)	100	0.46 1)	17	0.55 1)	77
g		0.31 2)	87	0.46 2)	59			0.45 2)	>15	0.50 2)	96	0.58 2)	44
h		0.42 2)	77	0.62 2)	45			0.25 1)	89	0.52 1)	63	0.63 1)	82
i		0.52 5)	95					0.35 1)	>95	0.50 3)	87	0.60 4)	94 Pp.:38-40°C

Vorschrift zur Herstellung der Verbindungen der
allg. Formel II ($Z=CH_2$)

5

Beispiel 7a 2-Thenyl-benzyl-triphenylphosphonium bromid
IIa ($R^1=2$ -Thienyl, $Z=CH_2$, $R^2, R^3=H$)

15 g (0.056 Mol) 2-Thenyl-benzylbromid (Beispiel 6a) werden
10 in 150 ml Toluol abs. gelöst, mit 16.18 g (0.062 Mol) Tri-
phenylphosphin versetzt und 3 Stunden am Rückfluß erhitzt.
Nach dem Abkühlen wird der gebildete Kristallbrei über eine
Nutsche abgesaugt. Der Filterrückstand wird 3 x mit Toluol
und 2 x mit Diisopropyläther nachgewaschen, dann werden die
15 Kristalle im Vakuumtrockenschrank bei 100 °C getrocknet.

Ausbeute: 24 g (94 % d. Th.) IIa
 $C_{30}H_{20}PSBr$ Mg: 529.48

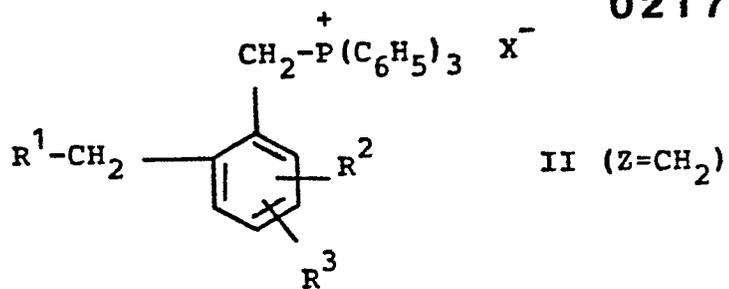
20 Fp. 232-34 °C

Beispiel 7b-7o

Die Verbindungen IIb-IIo ($Z=CH_2$) wurden in analoger Weise
25 wie in Beispiel 7a beschrieben hergestellt (vgl. Tab. 2)

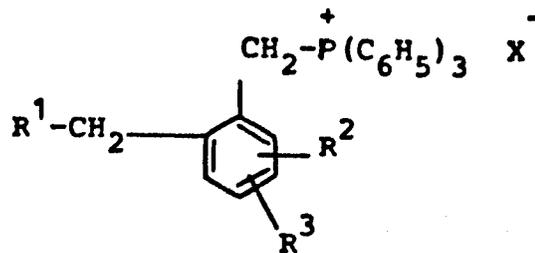
Tab. 2

0217092

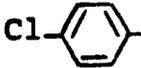
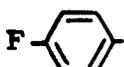
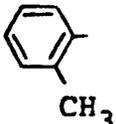
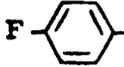


R ¹ (R ² , R ³ =H)	X	Beispiel 7	Schmp. °C	Ausbeute %
	Br	a	232-34	94
	Br	b	196-98	95
	Br	c	247-49	94
	Br	d	224-26	90
	Br	e	196-97	94
	Br	f	204	88
	Br	g	197-99	93
	Br	h	223-25	92
	Br	i	194-95	94

$R^3 = H$



II (Z=CH₂)

R ¹	R ²	X	Beispiel 7	Schmp. °C	Ausbeute %
	o-Cl	Cl	k	205	70
	o-Cl	Cl	l	212	62
	o-Cl	Cl	m	253	49
	o-CH ₃	Cl	n	209	84
	o-F	Cl	o	261	41

Herstellung der Ausgangsverbindungen II (Schema 2,

$Z = -CH_2-CH_2-$)

5 Beispiel 8

Arbeitsvorschrift zur Darstellung der
Phosphoniumsalze der allg. Formel XV (Tab. 3)

10 Beispiel 8g 4-Fluorphenyl-triphenyl-phosphoniumbromid
(R¹=4-Fluorphenyl, X=Br) XVg

98.6 g (0.52 Mol) 4-Fluor-benzylbromid (XIV, R¹=4-Fluor-
phenyl, X=Br) 136.7 g (0.52 Mol) Triphenylphosphin
15 werden in 400 ml Acetonitril 6 Stunden am Rückfluß ge-
kocht. Nach dem Abkühlen wird auf das halbe Volumen im
Vak. eingeengt, im Eisbad abgekühlt und die ausgefallenen
Kristalle werden abgesaugt und mit kaltem Acetonitril und
Diäthyläther nachgewaschen. Die Kristalle werden i. Vak.
20 bei 100 °C sorgfältig getrocknet.

Ausbeute: 223 g weiße Kristalle (95 % d. Th.) XVg

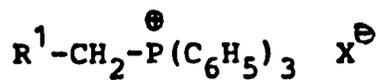
Fp. 314 °C

25 Beispiele 8a - 8k

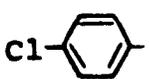
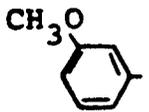
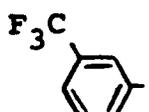
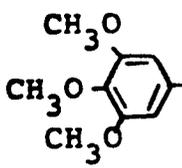
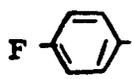
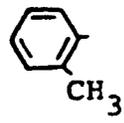
Nach der in Beispiel 8g angegebenen Vorschrift wurden
alle in Tab. 3 aufgeführten Phosphoniumsalze der Formel
XVa-XVk hergestellt. Die als Ausgangsmaterial verwandten
org. Halogenverbindungen XIV (X=Br od. Cl.) sind bekannt.

30

Tab. 3



XV

R ¹	X	Beispiel 8	Schmp. °C	Ausbeute %
	Br	a	216-17	45
	Br	b	300	98
	Cl	c	284-86	57
	Cl	d	297	95
	Cl	e	290	70
	Cl	f	235-39	89
	Br	g	314	95
	Cl	h	273	85
	Br	i	> 290	63
	Cl	k	250-52	50

Beispiel 9

Arbeitsvorschrift zur Darstellung der substituierten Benzylhalogenide der allg. Formel XVII (Tab. 4)

5

Beispiel 9g 2(2-(4-Fluorphenyl)-ethenyl)-benzylbromid
(R¹=4-Fluorphenyl, X=Cl) XVIIg

72.14 g (0.16 Mol) 4-Fluorphenyl-triphenylphosphoniumbromid
10 (Beispiel 8g) werden in abs. Tetrahydrofuran (300 ml) unter
N₂ bei 0 °C aufgeschlämmt. Bei dieser Temperatur werden
101 ml (0.16 Mol) BuLi in Hexan zugetropft. Dabei bildet
sich ein tiefrotes Phosphorylid. Man rührt noch ca. 15 Min.,
und tropft dann 27.21 g (0.16 + 0.016 Mol) O-Chlormethyl-
15 benzaldehyd XVI (hergestellt nach G. Dreyfahl u. G. Plötner Chem.
Ber. 94,907 (1961)) in 20 ml abs. THF gelöst innerhalb 30
Min. zu. Man rührt noch ca. 1 Std. nach, entfernt das Tetra-
hydrofuran im Vakuum, extrahiert den Rückstand mehrmals mit
einer Mischung 500 ml Pentan und 300 ml H₂O. Die vereinigten
20 Pentanextrakte werden mit MgSO₄ getrocknet und eingeengt.
Der Rückstand wird unter Zusatz von Aktivkohle mit Äther
(300 ml) versetzt und erneut extrahiert. Der Ätherextrakt
wird abgetrennt und über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt.
Der Äther wird abdekantiert vom Ungelösten, filtriert und
25 im Vak. eingeengt. Zurück bleibt ein hellgelbes Öl.

Ausbeute: 37.47 g (95 % d. Th.) XVIIg

Rf-wert: 0.5 (E/Z-Gemisch)

in Cyclohexan : Essigester = 4 : 1

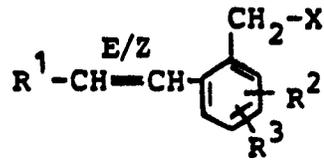
30

Beispiele 9a - 9p

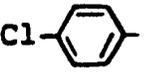
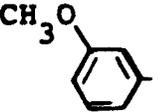
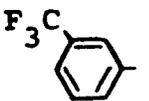
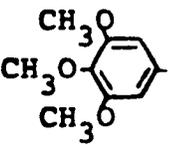
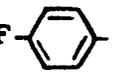
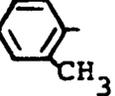
Nach der in Beispiel 9g angegebenen Vorschrift wurden alle
in Tab. 4 aufgeführten substituierten Benzylhalogenide der
allg. Formel XVIIa-XVIIp hergestellt.

35

Tab. 4

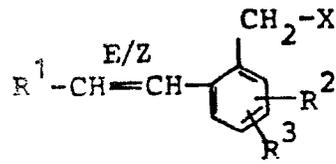


XVII

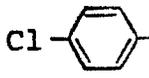
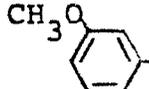
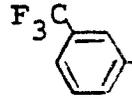
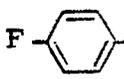
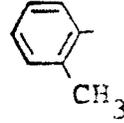
R ¹ (R ² , R ³ = H)	X	Beispiel 9	Schmp. °C R _f -wert CH/EE=4:1	Ausbeute %
	Cl	a	0.91	57
	Cl	b	0.74	85
	Cl	c	0.95 (CH ₂ Cl ₂)	73
	Cl	d	0.82	72
	Cl	e	0.69	77-91
	Cl	f	0.89 (CH ₂ Cl ₂)	85
	Cl	g	0.5	95
	Cl	h	0.83	88/73
	Cl	i	0.78	63

Tab. 4 Fortsetzung

R³=H



XVII

R ¹	R ²	X	Beispiel 9	Schmp. °C R _f -wert CH/EE=4:1	Ausbeute %
	o-Cl	Cl	k	0.91	42
	o-Cl	Cl	l	0.82	93
	o-Cl	Cl	m	0.82	65
	o-Cl	Cl	n	0.69	49
	o-F	Cl	o	0.86	95
	o-CH ₃	Cl	p	0.83	72

Beispiel 10

Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Phosphoniumsalze der allgemeinen Formel XVIII (Tab. 5)

5

Beispiel 10g 2(2-(4-Fluorphenyl)-ethenyl)-benzyl-triphenylphosphoniumbromid (R¹=4-Fluorphenyl, X=Cl) XVIIIg

37.47 g (0.15 Mol) 2(2-(4-Fluorphenyl)-ethenyl)-benzyl-
10 bromid (Beispiel 9g) wurden zusammen mit 39.3 g (0.15 Mol) Triphenylphosphin in 220 ml Xylol gelöst und unter Rückfluß für ca. 3-6 Stunden erwärmt. Nach ca. 1/2 Stunde begann das gebildete unlösliche Phosphoniumsalz auszufallen. Der Reaktionsverlauf wurde durch Dünnschichtchromatographie in
15 CH₃OH/CH₂Cl₂=1/1 auf Kieselgelplatten verfolgt. Nach Beendigung der Reaktion wurde abgekühlt, das feste Salz abgesaugt und mit Diäthyläther gewaschen, i. Vak. bei 150°C getrocknet.

20 Ausbeute: 48.3 g weiße Kristalle (63% d. Th.) XVIIIg

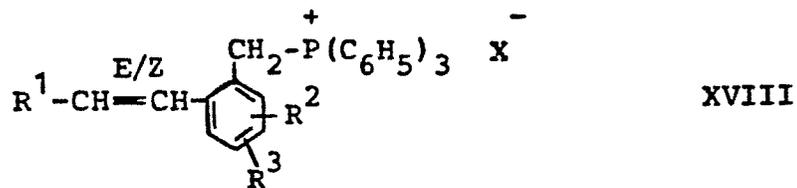
Fp. 225°C

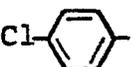
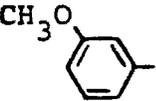
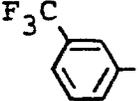
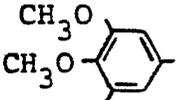
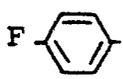
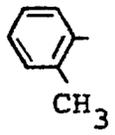
Beispiele 10a - 10p

25

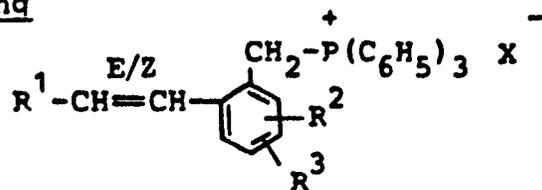
Nach der im Beispiel 10g angegebenen Vorschrift wurden alle in Tab. 5 aufgeführten Phosponiumsalze der Formel XVIIIa-XVIIIp hergestellt.

Tab. 5

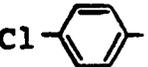
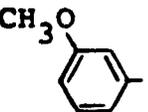
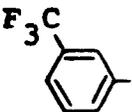
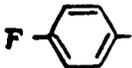
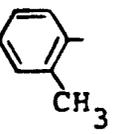


R^1 ($R^2, R^3=H$)	X	Beispiel 10	Schmp. °C	Ausbeute %
	Cl	a	282	65
	Cl	b	253	66
	Cl	c	193-95	47
	Cl	d	230	59
	Cl	e	210-283	61
	Cl	f	>270	52
	Cl	g	225	63
	Cl	h	218	50/35
	Cl	i	Öl/Krist.	6'

Tab. 5 Fortsetzung

 $R^3 = H$ 

XVIII

R^1	R^2	X	Beispiel 10	Schmp. °C	Ausbeute %
	o-Cl	Cl	k	215	66
	o-Cl	Cl	l	255	54
	o-Cl	Cl	m	262	73
	o-Cl	Cl	n	241	85
	o-Cl	Cl	o	230	61
	o-CH ₃	Cl	p	219	45

Beispiel 11

Arbeitsvorschrift zur Darstellung der
Phosphoniumsalze der allg. Formel II ($Z=CH_2-CH_2-$)

5 Tab. 6

Beispiel 11g ($R^1=4\text{-Fluorphenyl}$, $X=Cl$, $Z=CH_2-CH_2$)
2-(2-(4-Fluorphenyl)-ethyl)-benzyl-triphenylphosphonium-
bromid IIg

10 24.08g (0.05 Mol) 2(2-(4-Fluorphenyl)-ethenyl)-benzyl-tri-
phenylphosphoniumbromid (Beispiel 10g) werden in 300 ml
abs. Methanol gelöst, unter Stickstoff werden 5 g
Palladiumtierkohle 10% zugegeben, und in einer Schüttel-
15 ente ca. 3 Stunden bis zur theoretischen H_2 -Aufnahme
(0.05 Mol H_2) hydriert. Über ein Klärschichtfilter mit
Kieselgel wird abfiltriert, mit Methanol nachgewaschen.
Das Filtrat wird i. Vak. eingeengt. Das zurückbleibende
20 Öl wird in 50 ml Isopropanol gelöst und das Phosphonium-
salz durch Zugabe von Diäthyläther ausgefüllt und abge-
saugt, anschließend wird im Vak. bei 150 °C getrocknet.

Ausbeute: 23.3g weiße Kristalle (91% d. Th.) IIg ($Z=CH_2-CH_2$)

Fp. >159 °C

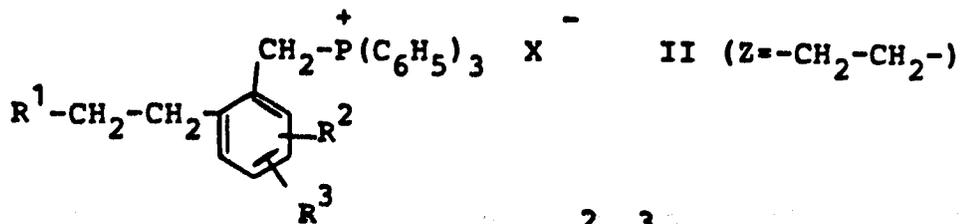
25

Beispiele 11a - 11p

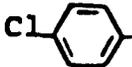
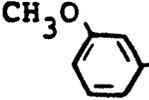
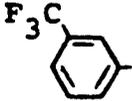
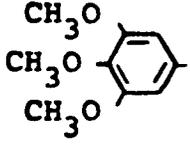
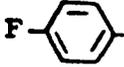
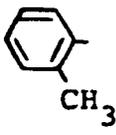
30 Nach der in Beispiel 11g angegebenen Vorschrift wurden
alle in Tab. 6 aufgeführten Phosphoniumsalze der Formel
IIa-IIp ($Z=-CH_2-CH_2-$) hergestellt.

Tab. 6

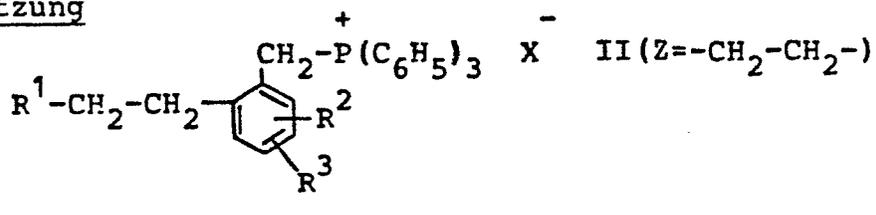
02-17092

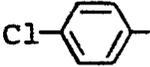
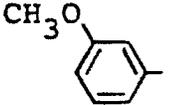
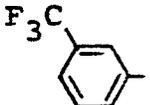
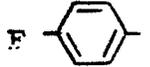
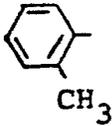


$R^2, R^3 = H$

R^1	X	Beispiel 11	Schmp. °C	Ausbeute %
	Cl	a	241	84
	Cl	b	178	85
	Cl	c	200-02	68
	Cl	d	269	80
	Cl	e	265	77
	Cl	f	208-13	44
	Cl	g	>159	91
	Cl	h	219-290	80
	Cl	i	110 Zers.	90

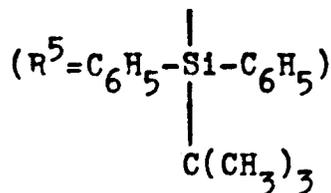
Tab. 6 Fortsetzung



R ¹	R ²	X	Beispiel 11	Schmp. °C	Ausbeute %
	o-Cl	Cl	k	225	80
	o-Cl	Cl	l	231	90
	o-Cl	Cl	m	282	83
	o-Cl	Cl	n	235	81
	o-Cl	Cl	o	216	14
	o-CH ₃	Cl	p	230	70

Beispiel 12

6S-Formyl-4R(tert.-Butyldiphenyl)-silyloxy-2-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran, III



10 g (24.96 mMol) opt. aktiver "Compactinalkohol" ((+)-6S-Hydroxy-methyl-4R(tert.-Butyldiphenyl)-silyloxy-2-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (hergestellt nach Yuh-Ling Yang und J. R. Falck, Tetrahedron Letters Vol. 23, 4305 (1982)) wurden unter Rühren bei Raumtemperatur zu einer bei 0°C bereiteten Mischung von 25 g (0.125 Mol) Chromtrioxid in 965 ml abs. CH₂CH₂ und 39.5 g (0.5 Mol) Pyridin abs. innerhalb 30' zugetropft und 30' weitergerührt. Dann wurde der Kolbeninhalt über eine Klärschicht aus Kieselgel rasch abgesaugt. Das klare Filtrat wurde in Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 9.46g (95% d. Th.) III

R_f-wert: 0.10

Laufmittel: Cyclohexan : Essigester = 4 : 1

C₂₃H₃₀SiO₄ (398.6)

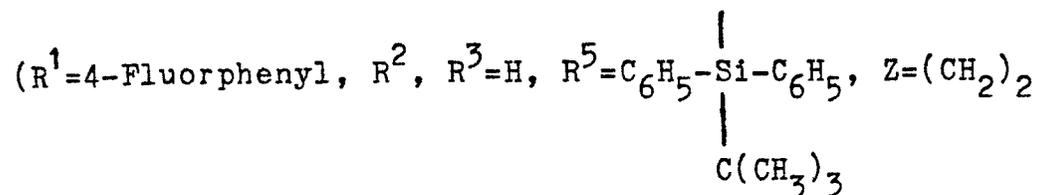
¹H-60MHz-NMR: -CH=O δ = 9.65 ppm
in CDCl₃ -OCH₃ δ = 3.5 ppm

Beispiel 13

5 E/Z-Epimere

6S-[2-(2-(2-(4-Fluorphenyl)ethyl)phenyl)-ethenyl]-4R-(tert.-Butyldiphenyl)silyloxy-2-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran, IVg Tab. 7

10



15

7.9 g (15.5 Mol)
2(2-(4-Fluorphenyl)-ethyl)-benzyl-triphenylphosphoniumbromid (Beispiel 11g) wurden bei 100°C i. Hochvak. getrocknet und unter Feuchtigkeitsausschluß in 67 ml abs. THF aufgeschlämmt. Bei 0°C wurden 9.7 ml (15.5 mMol) Butyllithium in Hexan zugetropft. Man rührte ca. 30 Minuten bei 0°C. Dann wurden ebenfalls bei 0°C 6.12 g (15.35 mMol) 6S-Formyl-4R(tert.-Butyldiphenyl)-silyloxy-2-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (Beispiel 12) in 15 ml abs. Tetrahydrofuran
25 zugetropft. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurde THF im Vak. abgezogen, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mehrmals mit Wasser extrahiert und über MgSO₄ getrocknet, filtriert, eingengt. Der Rückstand wurde auf einer Kieselgelsäule (z.B. Merck Lobar[®] Gr. C) mit Cyclohexan-Essigester 40 : 1 chromatographisch in die reinen E-
30 bzw. Z-Epimere aufgetrennt.

Ausbeute: 1. Fraktion 45-230 = 4.0 g E-Epimeres

2. Fraktion 231-280 = 2.1 g Z-Epimeres

35

6.1 g helles Öl

(68% d. TH.) IVg

E-Epimeres von IVg: $R_f=0.64$ Cyclohexan/Essigester =4:1

NMR in CDCl_3 δ -Werte in ppm:

1.1 (ds, 9H) $\text{C}(\text{CH}_3)_3$; 1.2-1.9 (m, 4H) CH_2 ; 2.8-3.0 (m, 4H) CH_2CH_2 ;
3.58 (s, 3H) OCH_3 ; 4.3-4.35 (m, 1H) $>\text{CH}-\text{OSi}$; 4.65-4.85 (m, 1H)
> CHOCH_3 ; 4.97 (dd, 1H) $>\text{CHOCO}$; 6.12 (dd, $I=16\text{Hz}$, 1H) $-\text{CH}=\text{}$; 6.85
5 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H) $-\text{CH}=\text{}$; 7.0-7.8 (m, 8H) arom. Prot.

Z-Epimeres von IVg: $R_f=0.56$ Cyclohexan/Essigester=4:1

NMR in CDCl_3 δ -Werte in ppm:

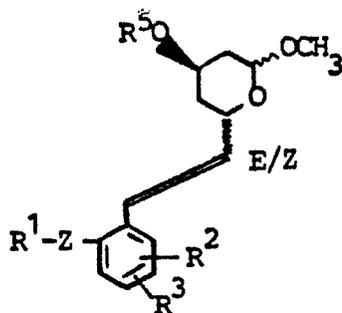
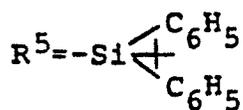
0 0.95 (s, 9H) $\text{C}(\text{CH}_3)_3$; 1.2-1.9 (m, 4H) CH_2 ; 2.7-2.8 (m, 4H) CH_2CH_2 ;
3.45 (s, 3H) OCH_3 ; 4.2-4.3 (m, 1H) $>\text{CH}-\text{OSi}$; 4.65-4.85 (m, 1H)
> CHOCH_3 ; 4.75 (dd, 1H) $>\text{CHOCO}$; 5.8 (dd, $J=10\text{Hz}$, 1H) $-\text{CH}=\text{}$; 6.65
(d, $J=10\text{Hz}$, 1H) $-\text{CH}=\text{}$; 7.05-7.8 (m, 8H) arom. Prot.

15 Beispiel 13a-13r

In analoger Weise, wie in Beispiel 13 für die Verbindung
IVg beschrieben, wurden die Verbindungen IVa-IVi (Tab. 7,
 $Z=\text{CH}_2\text{CH}_2-$) aus dem Aldehyd III (Bsp. 12) und den
!0 Phosphoniumsalzen II (Tab. 6), die Verbindungen IVj-IVr
(Tab. 7, $Z=\text{CH}_2$) aus dem Aldehyd III (Bsp. 12) und den
Phosphoniumsalzen II (Tab. 2) hergestellt.

0217092

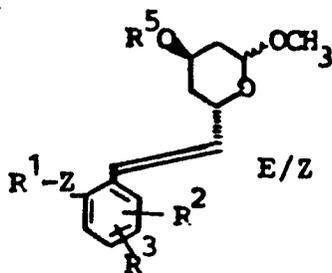
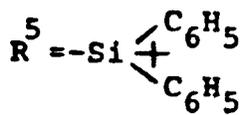
$R^2, R^3 = H$



R ¹	Z	Beispiel	R _f -wert ¹⁾	Ausbeute %
		13	E / Z	
	-CH ₂ -CH ₂	a	0.74/0.69	90
	CH ₂ -CH ₂	b	0.73/0.63	95
	CH ₂ -CH ₂	c	0.71/0.60	88
	CH ₂ -CH ₂	d	0.54/0.44	83
	CH ₂ -CH ₂	e	0.77/0.62	60
	CH ₂ -CH ₂	f	0.69/0.60	72
	CH ₂ -CH ₂	g	0.64/0.56	68
	CH ₂ -CH ₂	h	0.72/0.61	85
	CH ₂ -CH ₂	i	0.59/0.50	72

1) Cyclohexan/EtAc = 4 : 1

R², R³=H



IV
0217092

R ¹	Z	Beispiel 13	R _f -wert E / Z	Ausbeute %
	CH ₂	j	0.27/0.18 ⁴	77
	CH ₂	k	0.33/0.25 ²	88
	CH ₂	l	0.29/0.20 ³	79
	CH ₂	m	0.43/0.37 ¹	86
	CH ₂	n	0.65/0.58 ¹	82
	CH ₂	o	0.25/0.19 ¹	81
	CH ₂	p	0.52/0.46 ¹	80
	CH ₂	q	0.33/0.25 ³	82
	CH ₂	r	0.53/0.47 ¹	71

1) Cyclohexan/EtOAc 4 : 1 3) Cyclohexan/EtOAc 9 : 1
2) Cyclohexan/EtOAc 5 : 1 4) Toluol

Beispiel 14

E/Z-Epimere

5 6S-[2-(2-(2-(4-Fluorphenyl)ethyl)phenyl)-ethenyl]-4R-
(tert.-Butyldiphenyl)silyloxy-2-hydroxy-3,4,5,6-tetra-
hydro-2H-pyran Vg (Tab.8)

10 $(R^1=4\text{-Fluorphenyl}, R^2, R^3=H, R^5=C_6H_5SiC_6H_5, Z=(CH_2)_2)$
 $C(CH_3)_3$

3.7 g (6.4 mMol) der Verbindung IVg (Bsp. 13g) werden in
13 ml Tetrahydrofuran gelöst, dann werden 13 ml Wasser
und 19 ml Eisessig zugegeben. Man rührt ca. 5 Stunden
15 bei 70 °C, entfernt das Tetrahydrofuran i. Vak., ver-
setzt den Rückstand mit 30 ml Toluol und engt zur
azeotropen Entfernung restlichen Eisessigs erneut i. Vak.
ein.

20 Ausbeute: 3.6 g (98 % d. Th.) Vg

$C_{37}H_{41}O_3SiF$ MG: 580

25 $R_f = 0.35$ E-Epimer Laufmittel: Cyclohexan/Essigester=4:1
 $R_f = 0.25$ Z-Epimer

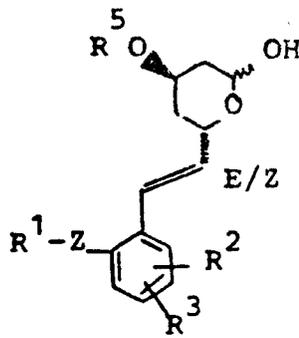
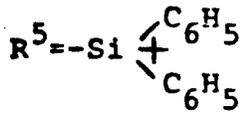
Beispiele 14a-14r

30 In analoger Weise, wie in Beispiel 14 für Vg beschrieben,
wurden die Verbindungen Va-Vr (Tab.8) hergestellt. Als
Ausgangsverbindungen können die entsprechenden Ver-
bindungen IVa-IVr (Tab.7) in Form der reinen E oder Z
Epimere, oder als E/Z-Epimerengemische eingesetzt werden.

Tab. 8

0217092

$R^2, R^3 = H$



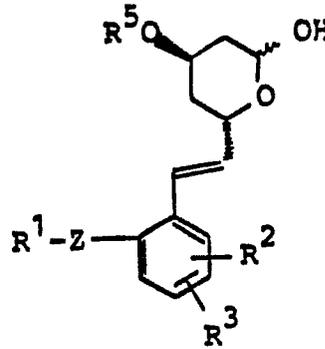
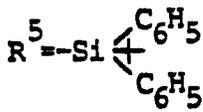
V

R^1	Z	Beispiel 14	R_f -wert ¹ E / Z	Ausbeute %
	CH ₂ CH ₂	a	0.36/0.25	89
	CH ₂ CH ₂	b	0.32/0.23	91
	CH ₂ CH ₂	c	0.39	96
	CH ₂ CH ₂	d	0.33	95
	CH ₂ CH ₂	e	0.45	93
	CH ₂ CH ₂	f	0.42	80
	CH ₂ CH ₂	g	0.35 / 0.25	98
	CH ₂ CH ₂	h	0.40/0.36	72
	CH ₂ CH ₂	i	0.36/0.28	68

1) Cyclohexan/EtOAc 4:1

0217092

$R^2, R^3 = H$



V

R^1	Z	Beispiel	R_f -wert E	Ausbeute %
	CH ₂	j	0.26	75
	CH ₂	k	0.08 ²	97
Cl	CH ₂	l	0.16 ¹	97
CH ₃ O	CH ₂	m	0.30 ¹	90
F ₃ C	CH ₂	n	0.30 ¹	88
CH ₃ O	CH ₂	o	0.21 ¹	85
CH ₃ O	CH ₂	p	0.30 ¹	97
F	CH ₂	q	0.11 ²	81
H ₃ C	CH ₂	r	0.21 ¹	68
	CH ₂			

1) Cyclohexan/EtOAc 4:1
2) Cyclohexan/EtOAc 5:1

E/Z-Epimere

5 6S-[2-(2-(2-(4-Fluorphenyl)ethyl)phenyl-ethenyl]-4R-
(tert.-Butyldiphenyl)silyloxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-
pyran-2-on Vlg (Tab.9)

0 $(R^1=4\text{-Fluorphenyl}, R^2, R^3=H, R^5= C_6H_5SiC_6H_5, Z=(CH_2)_2)$

 $C(CH_2)_2$

2.88 g (28.8 mMol) Chromtrioxid werden in 306 ml Methylen-
chlorid abs. vorgelegt und bei 0 °C bis eine feinpulvrige
Aufschlammung vorliegt gerührt. Dann werden 4.55 g (57.6
5 mMol) abs. Pyridin in 10 ml abs. Methylenchlorid zuge-
tropft. Die orangegelbe Lösung wird 20 Minuten gerührt.
Anschließend gibt man 1.67 g (2.88 mMol) der Verbindung
Vg (Beispiel 14) gelöst in 10 ml abs. Methylenchlorid
tropfenweise zu. Man rührt noch 30' bei Raumtemperatur.
10 Die Reaktionslösung wird über einer Klörschicht aus
Kieselgel und MgSO₄ abgesaugt und i. Vak. eingengt.

Ausbeute: 1.52 g (92 % d. Th.) (E/Z-Epimere) Vlg

5 C₃₇H₃₉O₃FSi MG: 578

R_f=0.33 E-Epimer Laufmittel: Cyclohexan/Essigester=4:1

R_f=0.28 Z-Epimer

0 Zur Herstellung des reinen E (trans)--Epimeren der Ver-
bindung Vlg wurden 0.52 g des E/Z-Epimerengemischs von
Vlg in 10 ml Toluol gelöst und mit 52 mg Jod versetzt
und anschließend 48 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach
dem Entfernen des Toluols i. Vak. und Filtration des
5 Rückstands über Kieselgel (Laufmittel:Cyclohexan/Essig-
ester = 4:1) erhielt man das E-Epimere VI g.

0217092

Ausbeute: 0.48 g VIg-E-Epimer (93 % d. Th.)

$R_f=0.33$ (Cyclohexan/Essigester 4:1)

5 ^1H 270 MHz-NMR δ -Werte in ppm:

1.1 (s, 9H) $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$; 1.5-2.7 (m, 4H), CH_2 ; 2.75-3.0 (m, 4H) CH_2CH_2 ;
4.3-4.4 (m, 1H), $>\text{CHOSi}$; 5.35-5.45 (m, 1H) $>\text{CHOCO}$; 6.0 (dd, $J=16\text{Hz}$,
1H) $-\text{CH}=\text{C}$; 6.85 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H) $-\text{CH}=\text{C}$; 6.9-7.7 (m, 8H) arom. Prot.;

10

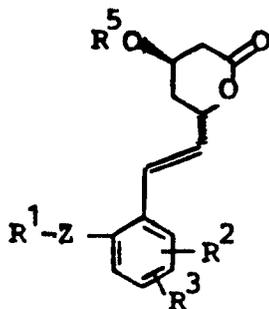
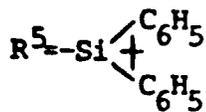
Beispiele 15a-15r

In analoger Weise, wie in Beispiel 15 für die Verbindung
VIg beschrieben, wurden die Verbindungen VIa-VI r (Tab.9)
15 hergestellt. Als Ausgangsverbindungen können die ent-
sprechenden Verbindungen Va-Vr (Tab.8) in Form der reinen
E oder Z-Epimere, oder als E/Z-Epimerengemischen einge-
setzt werden. Die reinen E-Epimere erhält man, wie oben
beschrieben, leicht durch Isomerisierung der E/Z-Epimerenge-
20 mische in Gegenwart von Jod, oder durch chromatographische
Trennung.

Tab. 9

0217092

$R^2, R^3 = H$

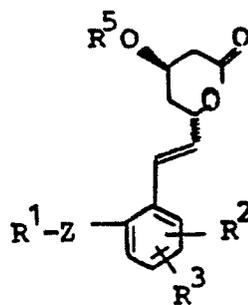
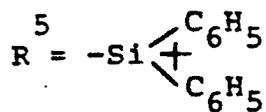


VI

R^1	Z	Beispiel 15	R_f -wert ¹⁾ E / Z	Ausbeute %
	CH ₂ CH ₂	a	0.34/0.30	70
	CH ₂ CH ₂	b	0.43/0.39	58
	CH ₂ CH ₂	c	0.29/0.23	89
	CH ₂ CH ₂	d	0.23	82
	CH ₂ CH ₂	e	0.59	73
	CH ₂ CH ₂	f	0.50	60
	CH ₂ CH ₂	g	0.33 / 0.28	92
	CH ₂ CH ₂	h	0.41	58
	CH ₂ CH ₂	i	0.50/0.44	45

1) Cyclohexan/EtOAc

4 : 1

$R^2, R^3 = H$ 

VI

R^1	Z	Beispiel 15	R_f -wert E/Z ¹⁾	Ausbeute %
	CH ₂	j	0.26 ¹	68
	CH ₂	k	0.37/0.31 ¹	93
	CH ₂	l	0.23 ²	87
	CH ₂	m	0.25 ¹	60
	CH ₂	n	0.27 ¹	75
	CH ₂	o	0.13 ¹	69
	CH ₂	p	0.28 ¹	92
	CH ₂	q	0.17 ²	70
	CH ₂	r	0.25 ¹	70

1) Cyclohexan/EtOAc 4:1

2) Cyclohexan/EtOAc 5:1

Beispiel 16

Herstellung optisch reiner Verbindungen der allg. Formel I:

(+)-E-6S-[2-(2-(2-(4-Fluorphenyl)ethyl)phenyl-ethenyl)]-
4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on Ig Tab.10

(R¹=4-Fluorphenyl, R², R³=H, A-B = CH=CH, Z=CH₂-CH₂)

0.48 g (0.83 mMol) der Verbindung VIg (E-Epimer) (Bsp.15g) werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst mit 0.1 ml (1.7 mMol) Eisessig und 0.39 g (1.24 mMol) Tetrabutylammonium-fluorid · 3H₂O versetzt. Man rührt bei 20 °C ca. 5 Stdn.. Dann wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand mit Diäthyläther aufgenommen. Die org. Phase wird 1x mit Wasser und 1x mit gesättigter NaHCO₃-Lösung extrahiert, dann wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und i. Vak. eingeeengt. Über eine Kieselgelsäule (z. B. Merck Lobar®) und Cyclohexan/Essigester=1:1 chromatographiert ergab:

Ausbeute: 0.26 g (92.1 % d. Th.) Ig

C₂₁H₂₁O₃F: MG: 340

R_f-wert=0.22 (Cyclohexan/Essigester 1:1)

¹H 270 MHz NMR: δ-werte in ppm: (vgl: Tab. 10)

Spez. optische Drehung in abs. Methanol:

[α]_D²⁰ CH₃OH = + 21.5°

Beispiele: 16a-16ae

0217092

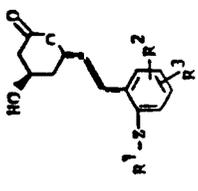
In analoger Weise, wie in Beispiel 16 für die Verbindung Ig beschrieben, wurden die Verbindungen I (Tab. 10) 5 hergestellt.

Sofern Vorprodukte der in Tab. 10 aufgeführter Endprodukte nicht beschrieben wurden, wurden sie in analoger Weise wie in den vorhergehenden Beispielen erläutert, erhalten.

Tab. 10

R², R³=H

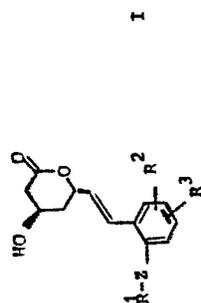
(A-B=CH-CH-)



R ¹	Z	Beispiel 16	R _F -wert ¹⁾ Z	Ausbeute %	¹ H-NMR δ-Werte in ppm.	Massenspektrum
	CH ₂ -CH ₂	a	0.18	72		C ₂₁ H ₂₈ O ₃ M=328
	CH ₂ -CH ₂	b	0.27	68		C ₂₁ H ₂₂ O ₃ M=322
	CH ₂ -CH ₂	c	0.28	76	1.6-1.7 (breites s, 1H, OH); 1.9-2.15 (m, 2H, CH ₂); 2.8-3.1 (m, 6H, CH ₂ , CH ₂ , CH ₂); 4.4-4.5 (m, 1H, CH); 5.3-5.4 (m, 1H, CH); 6.1 (dd, J=16Hz, 1H, CH); 6.9 (d, J=16Hz, 1H); 7.2-7.5 (m, 8H) arom. prot.	C ₂₁ H ₂₁ O ₃ Cl M=356
	CH ₂ -CH ₂	d	0.19	59	1.6-1.9 (breites s, 1H, OH); 1.9-2.15 (m, 2H, CH ₂); 2.6-3.0 (m, 6H) CH ₂ , CH ₂ , CH ₂ ; 3.8 (s, 3H) OCH ₃ ; 4.4-4.5 (m, 1H) CH-OH; 5.3-5.4 (m, 1H) CH; 6.1 (dd, J=16Hz, 1H) CH; 6.9 (d, J=16Hz, 1H) CH; 6.9-7.5 (m, 8H) arom. prot.	C ₂₂ H ₂₄ O ₄ M=352
	CH ₂ -CH ₂	e	0.23	62	1.9-2.2 (m, 3H) CH ₂ , OH; 2.6-3.0 (m, 6H) CH ₂ , CH ₂ , CH ₂ ; 4.4-4.5 (m, 1H) CH-OH; 5.3-5.4 (m, 1H) CH; 6.1 (dd, J=16Hz, 1H) CH; 6.9 (d, J=16Hz, 1H) CH; 6.9-7.5 (m, 8H) arom. prot.	C ₂₂ H ₂₁ F ₃ O ₃ M=390
	CH ₂ -CH ₂	f	0.31	49		C ₂₄ H ₂₈ O ₆ M=412

Fortsetzung

Tab. 10



R², R³=H

(A-B=CH=CH-)

R ¹	Z	Beispiel 16	R _f -wert F ¹⁾	Ausbeute %	¹ H-270 MHz-NMR δ-Werte in ppm.	Massenspektrum
	CH ₂ -CH ₂	g	0.22 [α] _D ²⁰ = +21.5° CH ₃ OH	70	1.5-1.7 (breitres s, 1H) OH; 1.9- 2.2 (m, 2H) CH ₂ ; 2.6-3.0 (m, 6H) CH ₂ CH ₂ , CH ₂ ; 4.4-4.5 (m, 1H) >CH- OH; 5.28-5.4 (m, 1H) >CHOCO; 6.08 (dd, J=16Hz, 1H) CH=; 6.9 (d, J=16 Hz, 1H) CH=; 6.95-7.5 (m, 8H) aromat. Protonen	C ₂₁ H ₂₁ FO ₃ M=340
	CH ₂ -CH ₂	h	0.24	68		C ₁₂ H ₂₄ O ₃ M=366
	CH ₂ -CH ₂	i	0.16	52		C ₁₉ H ₂₀ O ₃ S M=328

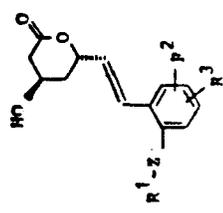
1) Cyclohexan/EOAc 1:1



Tab. 10 Fortsetzung

R², R³ = H

(A-B = -CH=CH-)



R ¹	Z	Beispiele 16	R _f -wert Fp. °C	Ausbeute %	¹ H-279 MHz-NMR δ-Werte in ppm.	Massenspektrum
	CH ₂	j	0.18 ¹	94	4.4-4.5 (m, 1H) CH=; 5.3-5.4 (m, 1H) CHCOO 6.1 (dd, J=16Hz, 1H) CH=; 6.95 (d, J=16Hz, 1H) CH=; 7.1-7.5 (m, 4H) arom. Prot.	C ₂₀ H ₂₆ O ₃ M=314
	CH ₂	k	η: 0.13 ⁴ Fp. 98-101 °C Z: 0.16 ¹ Fp. 73-76 °C	97	1.8-2.1 (m, 3H) CH ₂ ; 2.5-2.8 (m, 2H) CH ₂ ; 4.05 (s, 2H) CH ₂ ; 4.25 (m, 1H) >CH-OH 5.2-5.35 (m, 1H) CHCOO; 6.02 (dd, J=16 Hz, 1H) CH=; 6.88 (d, J=16Hz, 1H) CH=; 7.05-7.5 (m, 8H) arom. Protonen	C ₂₀ H ₂₀ O ₃ M=308
	CH ₂	l	0.16 ¹ Fp. 100-102 °C	98	1.75-2.1 (m, 3H) CH ₂ ; 2.55-2.8 (m, 2H) CH ₂ ; 4.0 (s, 2H) CH ₂ ; 4.28- 4.35 (m, 1H) >CH-OH; 5.2-5.3 (m, 1H) >CHCOO; 6.0 (dd, J=16Hz, 1H) CH=; 6.8 (d, J=16Hz, 1H) CH=; 7.0-7.5 (m, 8H) arom. Protonen	C ₂₀ H ₁₉ ClO ₃ M=342
	CH ₂	m	0.12 ¹	11	3.8 (s, 3H) OCH ₃	C ₂₁ H ₂₂ O ₄ M=338
	CH ₂	n	0.13 ¹ Fp. 86-87 °C		1.8-2.05 (m, 3H) CH ₂ ; 2.6-2.8 (m, 2H) CH ₂ ; 4.1 (s, 2H) CH ₂ ; 4.3-4.4 (m, 1H) >CH-OH; 5.2-5.32 (m, 1H) >CHCOO; 6.02 (dd, 16Hz, 1H) CH=; 6.85 (d, 16Hz, 1H) CH=; 7.1-7.5 (m, 4H) aromat. Protonen	C ₂₁ H ₁₁ F ₃ O ₃ M=376

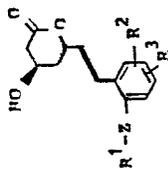
.....

Tab. 10

Fortsetzung

R², R³ = H

A-B = -CH=CH-



I

Z	R ¹	Relativel 16	η _D -wert 20, °C	Ausbeute %	¹ H-270 MHz-NMR δ-Werte in ppm.	Massenspektrum
CH ₂		o	0.38 ² mp. 90-81	86	1.75-2.05 (m, 3H) CH ₂ -CF; 2.5-2.8 (m, 2H) CF ₂ ; 3.78 (s, 2H) CH ₂ ; 4.22-4.31 (m, 1H) >C=CH; 5.2-5.32 (m, 1H) >C=CH; 6.0 (dd, 16Hz, 1H) CF; 6.3 (s, 2H) arom. Prot.; 6.85 (d, 16Hz, 1H) CF; 7.1-7.5 (m, 4H) arom. Prot.	C ₂₃ H ₂₆ O ₆ M=398
CH ₂		p	0.51 ² mp. 108-109	69	1.5-1.7 (breites s, CF); 1.8-2.05 (m, 2H) CF ₂ ; 2.55-2.8 (m, 2H) CF ₂ ; 4.03 (s, 2H) CF ₂ ; 4.3-4.4 (m, 1H) CH-CF; 5.2-5.35 (m, 1H) >C=CH; 6.02 (dd, J=16Hz, 1H) CF; 6.85 (d, J=16Hz, 1H) CF; 6.9-7.5 (m, 8H) arom. Prot.	C ₂₀ H ₁₉ O ₃ M=326
CH ₂		q	0.11 ⁴ mp. 105-106 °C	92	1.5-1.7 (breites s, 1H) CF; 1.8-2.1 (m, 2H) CF ₂ ; 2.28 (s, 3H) CF ₃ ; 2.5-2.8 (m, 2H) CF ₂ ; 4.0 (s, 2H) CF ₂ ; 4.3-4.4 (m, 1H) >C=CH; 5.25-5.35 (m, 1H) >C=CH; 6.05 (dd, J=16 Hz, 1H) CF; 6.85-7.5 (m, 9H) CF; arom. Prot.	C ₂₁ H ₂₂ O ₃ M=322
CH ₂		r	0.12 ¹	68	1.7-2.05 (m, 3H) CF ₂ -CF; 2.5-2.8 (m, 1H) CF ₂ ; 4.12 (s, 2H) CF ₂ ; 4.25-4.35 (m, 1H) >C=CH; 5.2-5.3 (m, 1H) >C=CH; 6.0 (dd, J=16Hz, 1H) CF; 6.6-7.45 (m, 9H) CF; arom. Prot.	C ₁₈ H ₁₈ O ₃ M=314

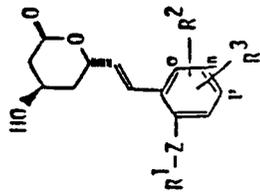
1) Cyclohexan (E/OAC)=1:1
2) E/OAC

3) n-Hexan/EtOAc
4) CHCl₃/EtOAc=9:1

0217092

Tab. 10 Fortsetzung

(A-B = Cl = Cl-)

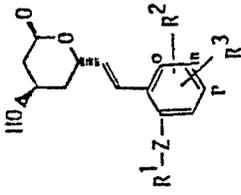


R ¹	R ²	R ³	Z	Beispiel 16	R _f -Wert/Drehwert E	Ausbeute %	¹ H-270 MHz-NMR δ-Werte in ppm.	Massenspektrum/Fp
	o-Cl	H	CH ₂ Cl ₂	s	0,38 [α] _D = +17,4° CH ₃ CH (C = 1)	61	1,5-1,9 (breites s, 1H) OH; 1,9-2,2 (m, 2H)CH ₂ ; 2,65-3,0 (m, 6H)CH ₂ -CH ₂ ; CH ₂ ; 4,43-4,40 (m, 1H) CH-OH; 5,34-5,42 (m, 1H) CHOCO; 5,85 (dd, J = 16, 1H) CH =; 6,9-7,3 (m, 7H) aromat. Prot.	C ₂₁ H ₂₀ O ₃ ClF 374,5 Fp.: 86-88°C
	o-CH ₃	H	CH ₂ Cl ₂	t	0,30 [α] = +25,6° CH ₃ OH (C = 1)	58	1,6 (breites s, 1H)OH; 1,85-2,2 (m, 2H)CH ₂ ; 2,28 (s, 3H)CH ₃ ; 2,6-3,0 (m, 6H) CH ₂ -CH ₂ , CH ₂ ; 4,38-4,45 (m, 1H) > CH-OH; 5,32-5,41 (m, 1H)CHOCO; 5,68 (dd, J = 16Hz, 1H) CH =; 6,68 (d, J = 16Hz, 1H) CH =; 7,05- 7,30 (m, 8H) aromat. Prot.	C ₂₂ H ₂₄ O ₃ 337,1 Fp.: 97°C

0217092

Tab. 10 Fortsetzung

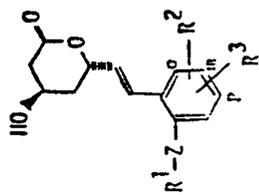
(A-B = CH = CH -)



R ¹	R ²	R ³	Z	Beispiel	R _f -Wert/Drehwert E	Ausbeute %	¹ H-270 MHz-NMR δ-Werte in ppm.	Massenspektrum/Fp.
	o-CH ₃	H	CH ₂ CH ₂	u	0,43 [α] = +29,4° CH ₃ OH (C = 1)	43	0,85 - 2,2 (m, 16H) Cyclohexyl, CH ₂ , OH; 2,29 (s, 3H) CH ₃ ; 2,55-2,9 (m, 4H) CH ₂ , CH ₂ ; 4,45-4,52 (m, 1H) CHO; 5,7 (dd, J = 16Hz, 1H) CH = ; 6,72 (d, J = 16Hz, 1H) CH = ; 7,0-7,2 (m, 3H) arom. Prot.	C ₂₂ H ₃₀ O ₃ 343,12 Fp.: 89°C 64
	o-Cl	H	CH ₂ CH ₂	v	0,45	38	0,85-2,2 (m, 16H) Cyclohexyl, CH ₂ , OH; 2,6-2,95 (m, 4H) CH ₂ , CH ₂ ; 4,45-4,55 (m, 1H) CHO; 5,35-5,45 (m, 1H) CHO; 5,9 (dd, J = 16Hz, 1H) CH = ; 7,05-7,25 (m, 3H) arom. Prot.	C ₂₁ H ₂₇ O ₃ Cl 363,57 Fp.: 68°-69°C

Tab. 10 Fortsetzung

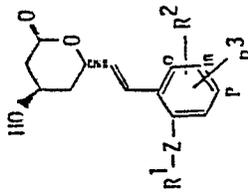
(A-B = CH = Cl -)



R ¹	R ²	R ³	Z	Beispiel 16	R _f -Wert/Drehwert E	Ausbeute %	¹ H-270 MHz-NMR δ-Werte in ppm.	Massenspektrum/Fp.
	o-Cl	H	CH ₂ CH ₂	w	0,40	34	1,6 (breites s, 1H) OH; 1,9-2,2 (m, 2H) CH ₂ ; 2,6- 3,0 (m, OH) CH ₂ -CH ₂ , CH ₂ ; 4,4-4,5 (m, 1H) CHOH; 5,3-5,4 (m, 1H) CHOCO; 5,82 (dd, J = 16 Hz, 1H) CH=; 6,6 (d, J = 16 Hz, 1H) CH=; 7,05-7,26 (m, 7H) aromat. Prot.	C ₂₁ H ₂₀ O ₃ Cl ₂ 391,96 Fp.: 102°C
	o-Cl	p-Cl	CH ₂ Cl ₂	x	0,4	45	0,85-2,2 (m, 16H) Cyclo- hexyl, CH ₂ , OH; 2,6-2,94 (m, 4H) CH ₂ , CH ₂ ; 4,4- 4,56 (m, 1H) CHOH; 5,35- 5,45 (m, 1H) CHOCO; 5,87 (dd, J = 16 Hz, 1H) CH=; 6,58 (d, J = 16 Hz, 1H) CH=; 7,06 (d, 1H); 7,26 (d, 1H) aromat. Prot.	C ₂₁ H ₂₆ O ₃ Cl ₂ 398,02

Tab. 10 Fortsetzung

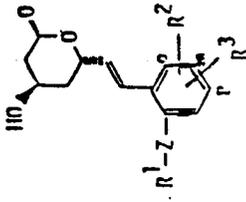
(A-B = CH = CH -)



R ¹	R ²	R ³	Z	Beispiel 16	R _f -Wert/Drehwert E	Ausbeute %	¹ H-270 MHz-NMR δ-Werte in ppm.	Massenspektrum/Fp.
	o-CH ₃	H	CH ₂	y	0,23	89	1,7 (breites s, 1H) OH; 1,7-2,05 (m, 2H) CH ₂ ; 2,29 (s, 3H) CH ₃ ; 2,6-2,8 (m, 2H) CH ₂ ; 3,95 (s, 2H) CH ₂ ; 4,3-4,4 (m, 1H) CHOH; 5,2- 5,35 (m, 1H) CHOCHO; 5,6 (dd, J = 16Hz, 1H) CH =; 6,6 (d, J = 16Hz, 1H) CH =; 6,95-7,28 (m, 7H) arom. Prot.: 1	C ₂₁ H ₂₁ O ₃ 356,8 Fp.: 83-85°C
	o-C1	p-C1	CH ₂	z	0,22	86	0,85-1,8 (m, 12H) Cyclo- hexyl, OH; 1,9-2,2 (m, 2H) CH ₂ ; 2,5 (d, J = 7Hz, 2H) CH ₂ ; 2,65-2,9 (m, 2H) CH ₂ ; 4,4-4,5 (m, 1H) CHOH; 5,35- 5,45 (m, 1H) CHOCHO; 5,88 (dd, J = 16Hz, 1H) CH =; 6,58 (d, J = 16Hz, 1H) CH =; 7,06 (d, 1H) arom. Prot.: 1 7,26 (s, 1H) arom. Prot.: 1	C ₂₀ H ₂₄ O ₃ 383,4 Fp.: 100-102°C

Tab. 10 Fortsetzung

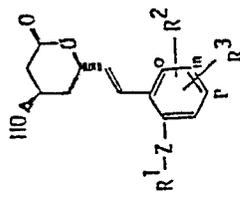
(A-B = CH = Cl-)



R ¹	R ²	R ³	Z	Beispiel 16	η_f -Wert/Drehwert E	Ausbeute %	¹ H-270 MHz-NMR δ -Werte in ppm.	Massenspektrum/Fp.
	o-CH ₃	H	CH ₂	aa	0,2	93	0,85-1,8 (m, 1H) Cyclohexyl OH; 1,95-2,2 (m, 2H) CH ₂ ; 2,29 (s, 1H) CH ₃ ; 2,49 (d, J = 7Hz, 1H) CH ₂ ; 2,65-2,9 (m, 2H) CH ₂ ; 4,45-4,53 (m 1H) CHOCO; 5,7 (dd, J = 16Hz, 1H) CH=; 6,7 (d, J = 16Hz, 1H) CH=; 6,95 - 7,15 (m, 3H) arom. Prot.	C ₂₁ H ₂₈ O ₃ 328,43 Fp.: 99-101°C
	o-Cl	H	CH ₂	ab	0,25	94	1,8 (breites s, 1H) OH; 1,75-2,1 (m, 2H) CH ₂ ; 2,6- 2,85 (m, 2H) CH ₂ ; 4,0 (s, 2H) CH ₂ ; 4,35-4,45 (m, 1H) CHOH; 5,26-5,36 (m, 1H) CHOCO; 5,8 (dd, J = 16Hz, 1H) CH=; 6,6 (d, J = 16Hz, 1H) CH=; 6,95-7,35 (m, 7H) aromat. Prot.;	C ₂₀ H ₁₈ Cl ₂ O ₃ ; 377,25

Tab. 10 Fortsetzung

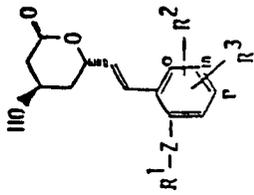
(A-B = Cl = Cl-)



R ¹	R ²	R ³	Z	Beispiel 16	R _f -Wert/Drehwert E	Ausbeute %	¹ H-270 MHz-NMR δ-Werte in ppm.	Massenspektrum/Fp.
	o-Cl	H	CH ₂	ac	0,2	98	0,85-1,8 (m, 12H) Cyclohexyl, OH; 1,95-2,25 (m, 2H) CH ₂ ; 2,55 (d, J = 7Hz, 1H) CH ₂ ; 2,6-2,9 (m, 2H) CH ₂ ; 4,45-4,53 (m, 1H) CHOH; 5,35-5,46 (m, 1H) CHOCO; 5,9 (dd, J = 16Hz, 1H) CH=; 6,65 (d, J = 16Hz, 1H) CH=; 7,05-7,3 (m, 3H) arom. Prot.;	C ₂₀ H ₂₅ ClO ₃ 348,86
	o-CH ₃	H	CH ₂	ad	0,15	72	1,5 (breit s, 1H) OH; 1,75-2,1 (m, 2H) CH ₂ ; 2,29 (s, 3H) CH ₃ ; 2,6-2,85 (m, 2H) CH ₂ ; 3,98 (s, 2H) CH ₂ ; 4,32-4,4 (m, 1H) CHOH; 5,21-5,31 (m, 1H) CH=; 5,6 (dd, J = 16Hz, 1H) CH=; 6,6 (d, J = 16Hz, 1H) CH=; 6,9-7,15 (m, 7H) arom. Prot.;	C ₂₁ H ₂₁ O ₃ F 362,5 Fp.: 94-55°C

Tab. 10 Fortsetzung

(A-D = ClI = ClI-)



R ¹	R ²	R ³	Z	Beispiel 16	R _r -Wert/Drehwert E	Ausbeute %	¹ H-270 MHz-NMR δ-Werte in ppm.	Massenspektrum/Fp.
	o-Cl	p-Cl	CH ₂	ae	0,24	69	0,85-1,8 (m, 10H)CH ₂ ,OH; 1,9-2,2 (m, 2H)CH ₂ ; 0,9 (2 s, 6H)CH ₃ ; 2,52 (d, J = 7Hz, 2H)CH ₂ ; 2,64-2,86 (m, 2H)CH ₂ ; 4,41-4,52 (m 1H)CHOH; 5,33-5,44 (m, 1H)CHOCO; 5,87 (dd, J = 16Hz, 1H)CH=; 6,57 (d, J = 16Hz, 1H)CH=; 7,06 (d, 1H); 7,25 (d, 1H) aromat. Prot.	C ₂₂ H ₂₈ O ₃ Cl ₂ 411,35
1) Cyclohexan/Essigsäureethylester = 1:1								

0217092

Beispiel 17

(+)-6S-[2-(2-(2-(4-Fluorphenyl)ethyl)phenyl-ethyl)-4R-
hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on I'g Tab.11

5

(R¹=4-Fluorphenyl, R², R³=H, A-B = CH₂-CH₂, Z=CH₂-CH₂)

10 1g Pd/C 10% werden in 20 ml abs. CH₃OH in einer Schüttel-
ente vorhydriert. Dann werden 0.13 g (0.38 mMol) der Ver-
bindung I_g (Beispiel 16) gelöst in 10 ml abs. MeOH zu-
gegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Nach Aufnahme
von 10 ml H₂ (109.) wird die Hydrierung abgebrochen, der
Katalysator abgesaugt und das Filtrat in Vakuum eingengt.

15 Ausbeute: 0.12 g (93 % d. Th.) I_g (A-B=CH₂-CH₂)

R_f=0.12 (Laufmittel: Cyclohexan/Essigester 1:1)

¹H 270 MHz NMR δ-werte in ppm: (vgl. Tab.11)

20

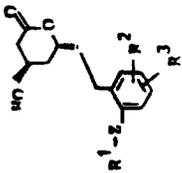
Beispiele 17a-17k

In analoger Weise, wie in Beispiel 17 für die Verbindung
I_g' beschrieben, können die Verbindungen I (A-B=-CH=CH-)
25 hydriert werden, zu den Verbindungen I' (A-B=
CH₂-CH₂) (Tab.11)

Tabelle 11

R², R³ = H

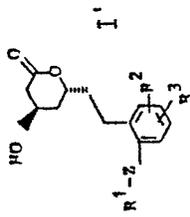
(A-B) = -CH₂-CH₂-



(R¹)

R ¹	Z	Beispielformel	R _F -Wert	Ausbeute	¹ H NMR 270 MHz NMR (CDCl ₃) δ-Werte in ppm	Massenspektrum
	-CH ₂ -CH ₂ -	a	0.30	91	1.2-3.0 (m, 24H) CH ₂ , CH; 4.38-4.46 (m, 1H) -CH ₂ -CH; 4.7-4.8 (m, 1H) -CH ₂ -COO; 7.1 (s, 4H) arom. Protonen	C ₂₁ H ₃₀ O ₃ M=330 M-H ₂ O=312
	CH ₂ -CH ₂	b	0.28	49	1.7-2.1 (m, 5H) CH ₂ , CH; 2.6-3.0 (m, 8H) CH ₂ , CH ₂ , CH ₂ 4.38-4.46 (m, 1H) -CH ₂ -CH; 4.7-4.85 (m, 1H) -CH ₂ -COO; 7.2-7.4 (m, 8H) arom. Protonen	C ₂₁ H ₂₄ O ₃ M=324
	CF ₂ -CH ₂	c	0.24	65	1.65-2.0 (m, 5H) CH ₂ , CH; 2.55-2.9 (m, 8H) -CH ₂ -CH ₂ , CH ₂ ; 4.35-4.45 (m, 1H) -CH ₂ -CH; 4.65-4.78 (m, 1H) -CH ₂ -COO; 7.05-7.28 (m, 8H) arom. Protonen	C ₂₁ H ₂₃ ClO ₃ M=358
	CH ₂ -CH ₂	d	0.22	71	1.3 (breitstes s, 1H) CH; 1.7-2.0 (m, 4H) CH ₂ ; 2.6-3.0 (m, 8H) -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ ; 3.80 (s, 3H) OCH ₃ ; 4.35-4.45 (m, 1H) CH- CH ₂ ; 4.65-4.8 (m, 1H) -CH ₂ -COO; 6.7-6.85 (m, 2H) arom. Prot.; 7.15-7.3 (m, 6H) arom. Protonen	C ₂₂ H ₂₆ O ₄ M=354

Tab. 11 Fortsetzung



R², R³ = H

(A-B = -CH₂-CH₂-)

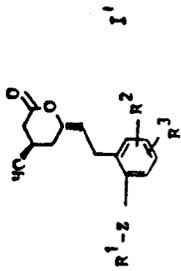
R ¹	Z	Beispiel 17	R _F -Wert E	Ausbeute %	¹ H 270 MHz NMR (CDCl ₃) δ-Werte in ppm.	Massenspektrum
	CH ₂ -CH ₂	e	0.21	51	1.55 (breites s, 1H) OH; 1.8-2.0 (m, 4H) CH ₂ 2.6-2.95 (m, 4H) CH ₂ ; 2.95 (s, 4H) CH ₂ -C* 4.35-4.45 (m, 1H) >CH-OH; 4.65-4.78 (m, 1H) >CH-OOH; 7.1-7.2 (m, 4H) arom. Prot. 7.35-7.5 (m, 4H) arom. Protonen	C ₂₂ H ₂₃ O ₃ M=392
	CH ₂ -CH ₂	f	0.35	72	3.78 (s, 6H) OCH ₃ ; 3.82 (s, 3H) OCH ₃ ; 1.7-2.0 (m, 5H) CH ₂ ; 2.6-2.95 (m, 8H) CH ₂ -C* 4.37-4.45 (m, 1H) >CH-OH; 4.65-4.8 (m, 1H) >CH-OOH; 6.9-7.2 (m, 8H) arom. Protonen	C ₂₄ H ₃₀ O ₆ M=414
	CH ₂ -CH ₂	g	0.29 [α] _D ²⁰ = +31.4 MeOH	58		C ₂₁ H ₂₃ FO ₃ M=342
	CH ₂ -CH ₂	h	0.27	62		C ₁₂ H ₂₆ O ₃ M=368
	CH ₂ -CH ₂	i	0.23	49		C ₁₉ H ₂₂ O ₃ M=310

1) Cyclohexan/EtOAc = 1 : 1

Tab. 11 Fortsetzung

R², R³ = H

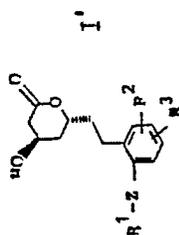
(A-B = -CH₂-CH₂-)



R ¹	Z	Beispiel 17	R _F -Wert	Ausbeute %	¹ H-270 MHz NMR (CDCl ₃) δ-Werte in ppm	Massenspektren
	CH ₂	j	0.19 3	97	0.9-1.3 (m, 5H) CH ₂ , CH; 1.4-2.0 (m, 11H) CH ₂ , CH; 2.5 (d, I=8Hz, 2H) CH ₂ ; 2.6-3.0 (m, 4H) CH ₂ ; 4.35-4.45 (m, 1H) C-OH; 4.65-4.8 (m, 1H) C=O; 7.1-7.2 (m, 4H) arom. Protonen	C ₂₀ H ₂₈ O ₃ M=316
	CH ₂	k	0.12 1 mp: 114-115°C	95	1.6-1.9 (m, 5H) CH ₂ , CH; 2.55-2.95 (m, 4H) CH ₂ ; 4.05 (s, 2H) CH ₂ ; 4.28-4.35 (m, 1H) C-OH; 4.55-4.7 (m, 1H) C=O; 7.1-7.3 (m, 8H) arom. Protonen	C ₂₀ H ₂₂ O ₃ M=310
	CH ₂	l	0.08 1 mp: 99-101°C	93	1.6-1.9 (m, 4H) CH ₂ ; 1.8-2.05 (breitites s, 1H) CH; 2.6-2.95 (m, 4H) CH ₂ ; 4.0 (s, 2H) CH ₂ ; 4.3-4.4 (m, 1H) C-OH; 4.55-4.8 (m, 1H) C=O; 7.0-7.3 (m, 8H) arom. Protonen	C ₂₀ H ₂₁ ClO ₃ M=344
	CH ₂	m	0.38 2	69	1.55-1.9 (m, 5H) CH ₂ , CH; 2.55-2.95 (m, 4H) CH ₂ ; 3.78 (s, 3H) OCH ₃ ; 4.02 (s, 2H) CH ₂ ; 4.3-4.4 (m, 1H) C-OH; 4.55-4.8 (m, 1H) C=O; 6.65-6.8 (m, 2H) arom. Protonen; 7.1-7.3 (m, 6H) arom. Protonen	C ₂₁ H ₂₄ O ₄ M=340
	CH ₂	n	0.29	72		C ₂₁ H ₂₁ F ₃ O ₃ M=378

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Tab. 11 Fortsetzung

R², R³=H(A-B=CH₂-CH₂)

R ¹	Z	Beispiel 17	R _f -Wert E	Ausbeute %	¹ H-270 MHz NMR (CDCl ₃) δ-Werte in ppm	Massenspektren
	CH ₂	o	0.08 ¹ 0.25 ²	87		C ₂₃ H ₂₈ O ₆ M=400
	CH ₂	n	0.12 ¹	62	1.6-1.9 (m, 5H) CH ₂ , OH; 2.6-3.0 (m, 4H) CH ₂ ; 4.0 (s, 2H) CH ₂ ; 4.3-4.4 (m, 1H) >CH; 4.55- 4.8 (m, 1H) >CHCOO; 6.9-7.2 (m, 8H) aromat. Protonen	C ₂₀ H ₂₁ PO ₃ M=328
	CH ₂	q	0.24 ³ Fp: 100-101°C	78	1.55-1.95 (m, 5H) CH ₂ , OH; 2.30 (s, 3H) CH ₃ ; 2.55-2.95 (m, 4H) CH ₂ ; 3.98 (s, 2H) CH ₂ ; 4.28- 4.35 (m, 1H) >CH; 4.55 (m, 1H) >CH; 6.9-7.2 (m, 8H) aromat. Protonen	C ₂₁ H ₂₄ O ₃ M=324
	CH ₂	r	0.19	58	6.6-7.45 (m, 7H) aromat. prot.	C ₁₈ H ₂₀ O ₃ M=316

1) Cyclohexan/EtOAc 1:1

2) EtOAc

3) n-Hexan/EtOAc 1:1

4) Chloroform/EtOAc 9:1

Beispiel 18

Herstellung der Salze der freien Dihydroxysäuren
der Verbindungen der allg. Formel Ia

5

(+)-(E)-(3R,5S)-7[2-(2-(4-Fluorphenyl)ethyl)phenyl]-3,5-
dihydroxy-6-heptensäure-Kaliumsalz

(R¹ = $\text{-}\overset{\ominus}{\text{O}}\text{-F}$, Z = $\text{-CF}_2\text{-CH}_2\text{-}$, R², R³ = H, R⁴ = K^{\oplus}), A-B = -CH=CH-

10

0.1 g der Verbindung Ig (Bsp. 16) werden in 5 ml abs. EtOH
gelöst. Zu dieser Lösung werden bei Raumtemp. 2,9 ml einer
0.1 molaren Lösung von KOH in EtOH zugegeben. Nach ca. 3
Stunden ist im Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel
15 Cyclohexan/Essigester 1:1) kein Ester mehr vorhanden. Die
äthanolische Lösung wird in Vakuum eingedunstet. Zurück
bleiben

Ausbeute: 102 mg weiße Kristalle des K-salzes

20

IR: C=O-Bande 1610/1580 cm⁻¹

In analoger Weise können, wie in Beispiel 18 beschrieben,
die Kaliumsalze der entsprechenden freien Dihydroxysäuren
25 der Verbindungen der allg. Formel Ia erhalten werden.

Beispiel 19

Herstellung des Methylesters der freien Dihydroxysäuren
30 der allg. Formel Ia

(+)-(E)-(3R,5S)-7[2-(2-(4-Fluorphenyl)ethyl)phenyl]-3,5-
dihydroxy-6-heptensäure-methylester

35

(R¹ = $\text{-}\overset{\ominus}{\text{O}}\text{-F}$, Z = $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, R², R³ = H, R⁴ = CH_3), A-B = -CH=CH-

0.4g der Verbindung Ig (Beispiel 16) wurden in 10 ml abs. MeOH gelöst. Zu dieser Lösung wurden bei Raumtemperatur 1.3 ml einer 0.1 molaren Lösung von NaOCH₃ in abs. MeOH zugegeben und ca. 1 Stunde gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in Wasser aufgenommen, es wurde bei 0 °C auf pH=7 gestellt und mit Essigester rasch extrahiert, mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Zurück blieb die Titelverbindung.

10 Ausbeute: 0.38 g Methylester

R_f=0.18 (Laufmittel:Cyclohexan/Essigester=1:1)

¹H-60MHz-NMR δ-wert in ppm.

15

3.65 (s, 3H)-OCH₃

In analoger Weise können, wie in Beispiel 19 beschrieben, die Methylester der freien Dihydroxysäuren der allg. Formel 20 Ia hergestellt werden. Durch Ersatz von Methanol durch andere Alkohole (R⁴-OH) sind auch entsprechende andere Ester Ia (R⁴=C₂H₅, i-C₃H₇, Benzyl etc.) leicht darstellbar.

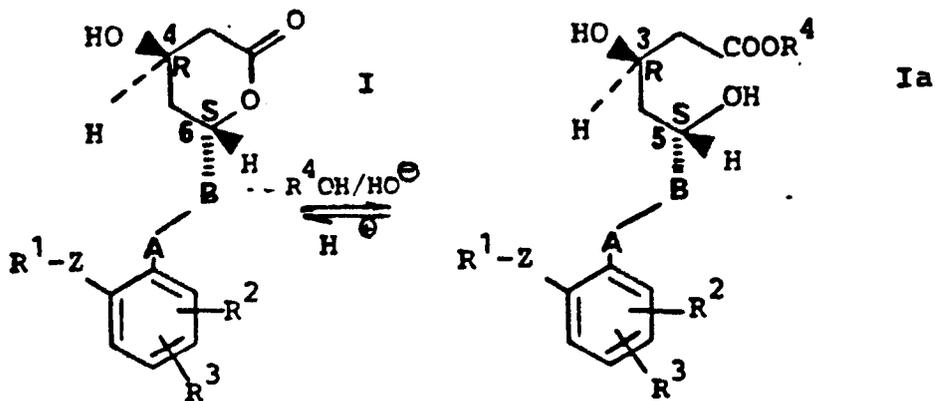
Patentansprüche:

1. 3-Desmethyl-mevalonsäurederivate der Formel I (δ -Lacton)
bzw. Ia (entsprechendes Dihydroxycarbonsäurederivat)

5

10

15



worin bedeuten:

20

A-B einen Rest der Formel $-\text{CH}=\text{CH}-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
Z eine $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ -Gruppe,

25

R^1 einen cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls mit 1 oder 2 Methylgruppen substituiert ist, einen Phenylrest, der im Kern 1-3fach substituiert sein kann mit Halogen, Trifluormethyl, Alkyl oder Alkoxy mit je 1-6 C-Atomen oder mit Hydroxymethyl, oder einen Furyl-, Thienyl- oder Pyridylrest, wobei die heteroaromatischen Reste 1-2fach substituiert sein können mit Halogen, Trifluoromethyl, Alkyl oder Alkoxy mit je 1-6 C-Atomen,

30

35

R^2, R^3 Wasserstoff, Halogen, Trifluoromethyl, Alkyl oder Alkoxy mit je 1-6 C-Atomen,

R^4 Wasserstoff oder einen geradkettigen oder ver-

0217092

zweigigen C₁-C₅-Alkylrest, Benzyl, 1-2fach mit C₁-C₄-Alkyl oder Halogen substituiertes Benzyl, Alkalimetall oder Ammonium (NH₄⁺) oder mit C₁-C₄-Alkyl oder Hydroxy-C₁-C₄-alkyl substituiertes Ammoniumion.

5

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel I bzw. Ia

10

R¹ Cyclopentyl, Cyclohexyl oder ein Phenylrest, der im Kern 1-3fach substituiert sein kann mit Halogen, Trifluormethyl, Hydroxymethyl, Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, ein Furyl-, Thienyl- oder Pyridylrest, wobei die heteroaromatischen Reste 1-2fach substituiert sein können, mit Halogen, Trifluormethyl, Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, ist,

15

20

R², R³ Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Alkyl oder Alkoxy mit je 1 bis 4 C-Atomen bedeuten und

25

R⁴ Wasserstoff, Methyl, Äthyl, Isopropyl, Isobutyl, Benzyl, Natrium, Kalium, Ammonium, Trishydroxymethyl-methylamin darstellt.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel I bzw. Formel Ia

30

R¹ Cyclopentyl, Cyclohexyl oder ein unsubstituierter Phenylrest, oder mit Halogen, Trifluormethyl, Hydroxymethyl, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Phenyl oder Furyl-, Thienyl oder Pyridyl-Rest, wobei die heteroaromatischen Reste einfach substituiert sein können mit Halogen, Trifluormethyl, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy,

35

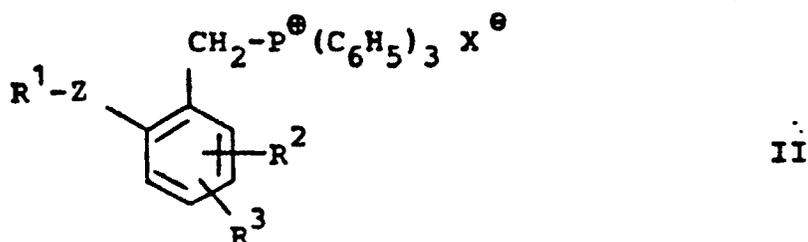
R², R³ Wasserstoff, 2-Methyl, 2-Trifluormethyl, 2,4-Di-

methyl, 2-Methyl-4-chlor, 2-Chlor-4-methyl, 2,4-Bistrifluormethyl, 2-Äthyl, 2-Isopropyl, 2-Isobutyl, 2-Chlor, 2-Fluor, 2-Brom, 2,4-Dichlor, 2,4-Difluor, 2-Methoxy, 4-Methoxy, 2,4-Dimethoxy bedeuten und

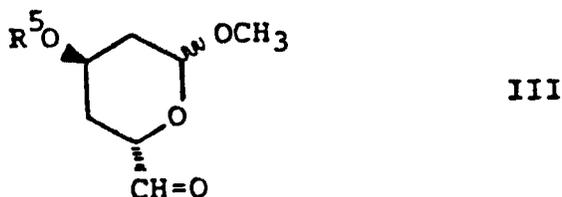
R⁴ Wasserstoff, Methyl, Äthyl, Benzyl, Natrium, Kalium, Ammonium, Trishydroxymethyl-methylamin darstellt.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formeln I und Ia, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) die Phosphoniumsalze der Formel II



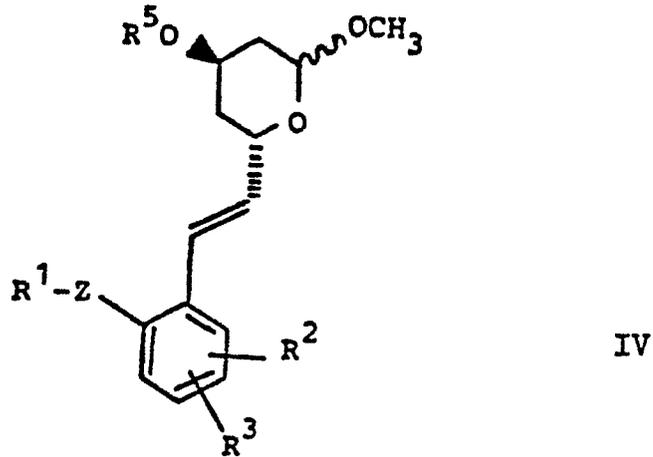
worin R¹, R², R³ und Z die zur Formel I angegebene Bedeutung haben und X=Cl, Br, J ist, mit dem chiralen Aldehyd der Formel III umsetzt,



worin R⁵ eine gegen Basen und schwache Säuren stabile Schutzgruppe bedeutet, zu einer Verbindung der Formel

0217092

5



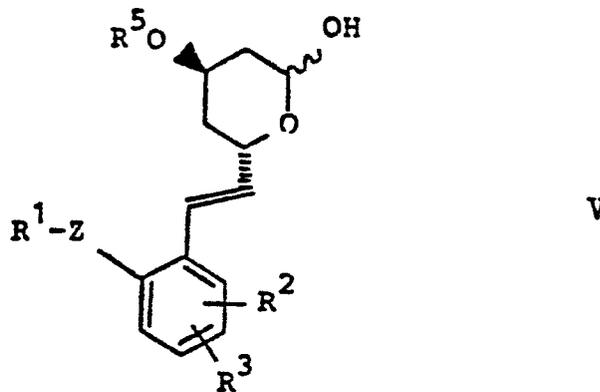
10

worin R^1 , R^2 , R^3 und Z die zur Formel I, R^5 die zur Formel III gegebene Bedeutung haben (und AB die $(-CH=CH-)$ -Gruppe darstellt),

15

b) in einer Verbindung der allg. Formel IV die Methylacetalfunktion sauer hydrolysiert zu einem Lactol der Formel V,

20



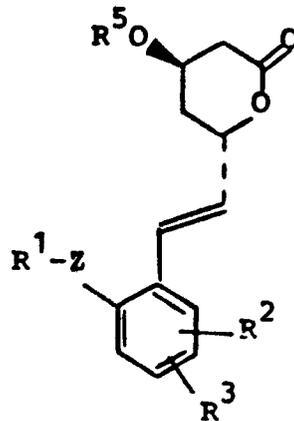
25

worin R^1 , R^2 , R^3 und Z die Formel I, R^5 die zur Formel III gegebene Bedeutung hat (und $A-B$ die $(-CH=CH-)$ -Gruppe darstellt),

30

c) die Verbindung der allg. Formel V oxydiert zu einem Lacton der Formel VI,

35



VI

5

10

worin R^1 , R^2 und R^3 und Z die zur Formel I, R^5 die zur Formel III gegebene Bedeutung hat (und A-B die $(-CH=CH-)$ -Gruppe darstellt),

15

d) in einer Verbindung der allg. Formel VI die Schutzgruppe R^5 abspaltet zu einer Verbindung der Formel I, worin R^1 , R^2 , R^3 und Z die zur Formel I angegebenen Bedeutungen haben und A-B die $(-CH=CH-)$ -Gruppe darstellt,

20

gegebenenfalls eine Verbindung der allgemeinen Formel I bei der A-B eine $(-CH=CH-)$ Gruppe darstellt, hydriert zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A-B eine $(-CH_2-CH_2-)$ -Gruppe darstellt, wobei die Hydrierung auch bei den Verbindungen der Formeln IV, V oder VI erfolgen kann zu entsprechenden Verbindungen, worin A-B die $(-CH_2-CH_2-)$ -Gruppe darstellt, gegebenenfalls ein Hydroxylacton I in die entsprechenden freien Hydroxysäuren Ia bzw. deren Salze überführt oder gegebenenfalls den entsprechenden Ester aus den freien Hydroxysäuren Ia bzw. aus dem Hydroxylacton I darstellt.

25

30

5. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Verbindung gemäß Anspruch 1 enthält.

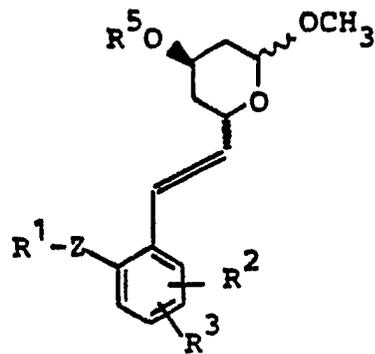
35

6. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Prophylaxe und Therapie der Arteriosklerose und Hypercholesterinämie.

7. Verbindungen der Formel IV

0217092

5



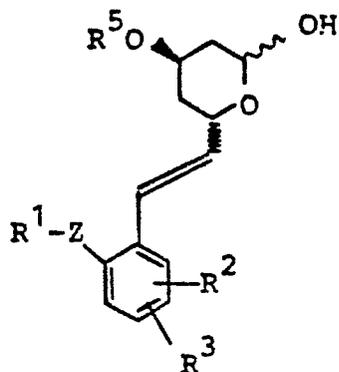
IV

10

worin R^1 , R^2 , R^3 und Z die zu Formel I und R^5 die zu Formel III angegebenen Bedeutungen haben.

8. Verbindungen der Formel V

15



V

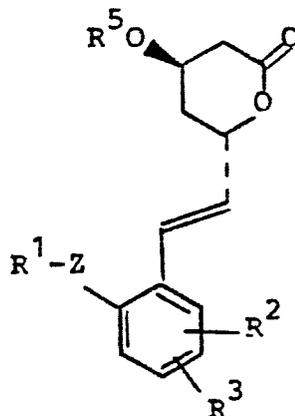
20

worin R^1 , R^2 , R^3 und Z die zu Formel I und R^5 die zu Formel III angegebenen Bedeutungen haben.

25

9. Verbindungen der Formel VI

30



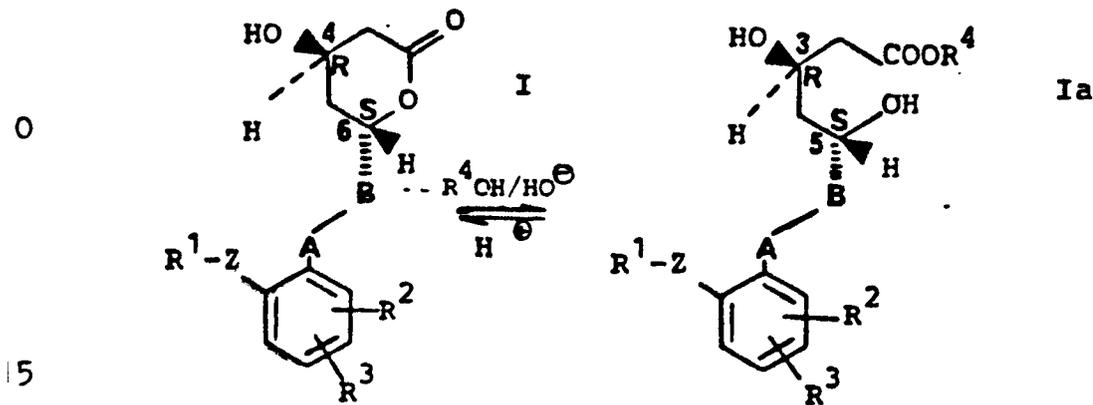
VI

35

worin R^1 , R^2 , R^3 und Z die zu Formel I und R^5 die zu Formel III angegebenen Bedeutungen haben.

Patentansprüche Österreich:

1. Verfahren zur Herstellung von 3-Desmethyl-mevalonsäure-
5 derivaten der Formel I (δ -Lacton) bzw. Ia (entsprechen-
des Dihydroxycarbonsäurederivat)



worin bedeuten:

20

A-B einen Rest der Formel $-\text{CH}=\text{CH}-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
Z eine $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ Gruppe,

25

R^1 einen cycloaliphatischen Kohlenwasserstoff mit 3
bis 7 Kohlenstoffatomen der gegebenenfalls mit
1 oder 2 Methylgruppen substituiert ist, einen
Phenylrest, der im Kern 1-3fach substituiert
sein kann mit Halogen, Trifluormethyl, Alkyl
oder Alkoxy mit je 1-6 C-Atomen oder mit Hydro-
xymethyl, oder einen Furyl-, Thienyl- oder Py-
ridylrest, wobei die heteroaromatischen Reste
1-2fach substituiert sein können mit Halogen,
Trifluoromethyl, Alkyl oder Alkoxy mit je 1-6
C-Atomen,

35

R^2, R^3 Wasserstoff, Halogen, Trifluoromethyl, Alkyl
oder Alkoxy mit je 1-6 C-Atomen,

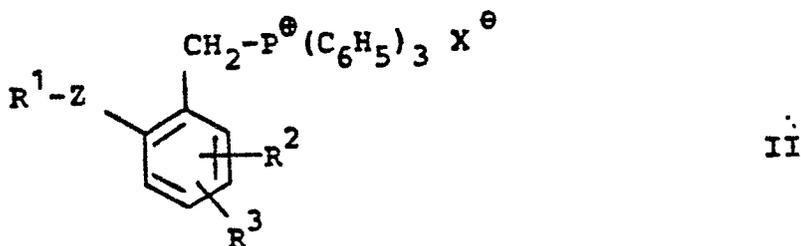
R^4 Wasserstoff oder einen geradkettigen oder ver-

5 zweigten C₁-C₅-Alkylrest, Benzyl, 1-2fach mit
 C₁-C₄-Alkyl oder Halogen substituiertes Benzyl,
 Alkalimetall oder Ammonium (NH₄⁺) oder mit
 C₁-C₄-Alkyl oder Hydroxy-C₁-C₄-alkyl substi-
 tuiertes Ammoniumion,

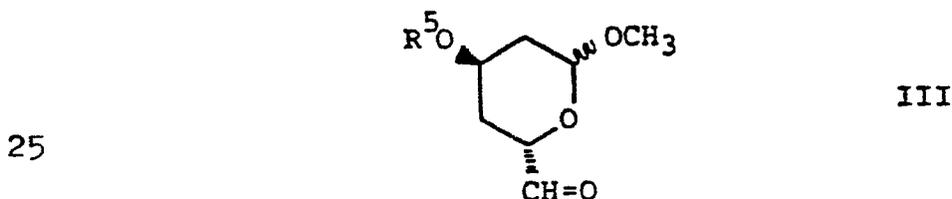
dadurch gekennzeichnet, daß man

10 a) die Phosphoniumsalze der Formel II

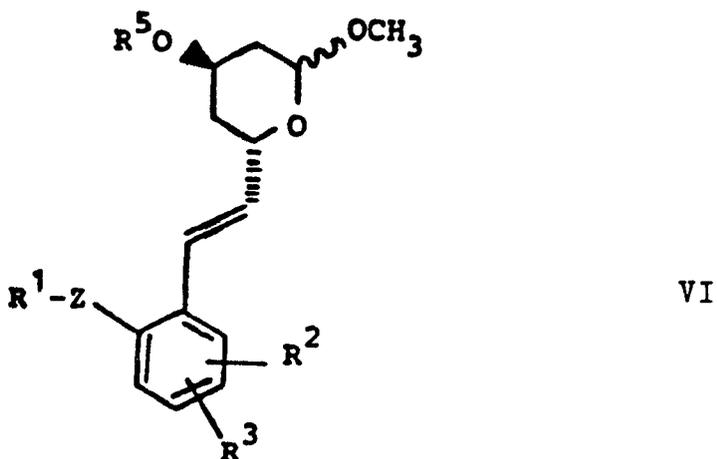
10



20 worin R¹, R², R³ und Z die zur Formel I angegebene Be-
 deutung haben und X=Cl, Br, J ist, mit dem chiralen Al-
 dehyd der Formel III umsetzt,

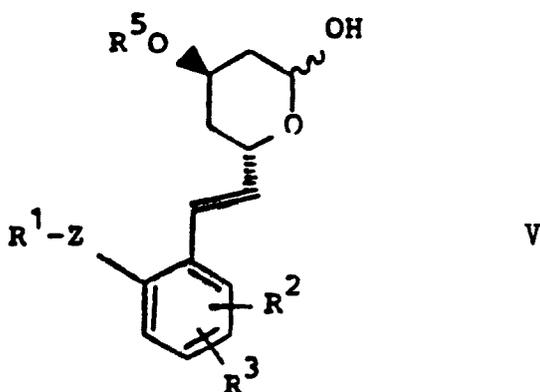


30 worin R⁵ eine gegen Basen und schwache Säuren stabile
 Schutzgruppe bedeutet, zu einer Verbindung der Formel



worin R^1 , R^2 , R^3 und Z die zur Formel I, R^5 die zur Formel III gegebene Bedeutung haben (und AB die (-CH=CH-)-Gruppe darstellt),

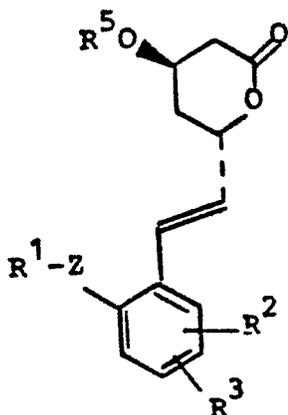
b) in einer Verbindung der allg. Formel IV die Methylacetalfunktion sauer hydrolysiert zu einem Lactol der Formel V,



worin R^1 , R^2 , R^3 und Z die Formel I, R^5 die zur Formel III gegebene Bedeutung hat (und A-B die (-CH=CH-)-Gruppe darstellt),

c) die Verbindung der allg. Formel V oxydiert zu einem Lacton der Formel VI,

5



VI

10

worin R^1 , R^2 und R^3 und Z die zur Formel I, R^5 die zur Formel III gegebene Bedeutung hat (und A-B die (-CH=CH-)-Gruppe darstellt),

15

d) in einer Verbindung der allg. Formel VI die Schutzgruppe R^5 abspaltet zu einer Verbindung der Formel I, worin R^1 , R^2 , R^3 und Z die zur Formel I angegebenen Bedeutungen haben und A-B die (-CH=CH-)-Gruppe darstellt,

20

gegebenenfalls eine Verbindung der allgemeinen Formel I bei der A-B eine (-CH=CH-)Gruppe darstellt, hydriert zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A-B eine (-CH₂-CH₂-)Gruppe darstellt, wobei die Hydrierung auch bei den Verbindungen der Formeln IV, V oder VI erfolgen kann zu entsprechenden Verbindungen, worin A-B die (-CH₂-CH₂-)Gruppe darstellt, gegebenenfalls ein Hydroxylacton I in die entsprechenden freien Hydroxysäuren Ia bzw. deren Salze überführt oder gegebenenfalls den entsprechenden Ester aus den freien Hydroxysäuren Ia bzw. aus dem Hydroxylacton I darstellt.

30

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I bzw. Ia, worin

35

R^1 Cyclopentyl, Cyclohexyl oder ein Phenylrest, der im Kern 1-3fach substituiert sein kann mit Halogen, Trifluoromethyl, Hydroxymethyl, Alkyl oder

Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, ein Furyl-, Thienyl- oder Pyridylrest, wobei die heteroaromatischen Reste 1-2fach substituiert sein können, mit Halogen, Trifluormethyl, Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, ist,

R², R³ Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Alkyl oder Alkoxy mit je 1 bis 4 C-Atomen bedeuten und

R⁴ Wasserstoff, Methyl, Äthyl, Isopropyl, Isobutyl, Benzyl, Natrium, Kalium, Ammonium, Trishydroxymethyl-methylamin darstellt, herstellt.

5. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I bzw. Formel Ia, worin

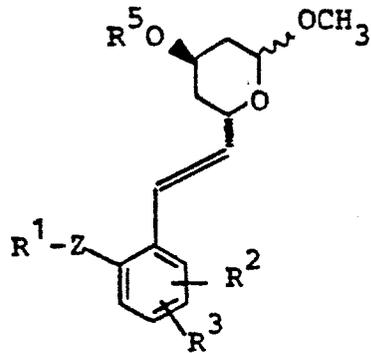
R¹ Cyclopentyl, Cyclohexyl oder ein unsubstituierter Phenylrest, oder mit Halogen, Trifluormethyl, Hydroxymethyl, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Phenyl oder Furyl-, Thienyl oder Pyridyl-Rest, wobei die heteroaromatischen Reste einfach substituiert sein können mit Halogen, Trifluormethyl, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy,

R², R³ Wasserstoff, 2-Methyl, 2-Trifluormethyl, 2,4-Dimethyl, 2-Methyl-4-chlor, 2-Chlor-4-methyl, 2,4-Bistrifluormethyl, 2-Äthyl, 2-Isopropyl, 2-Isobutyl, 2-Chlor, 2-Fluor, 2-Brom, 2,4-Dichlor, 2,4-Difluor, 2-Methoxy, 4-Methoxy, 2,4-Dimethoxy bedeuten und

R⁴ Wasserstoff, Methyl, Äthyl, Benzyl, Natrium, Kalium, Ammonium, Trishydroxymethyl-methylamin darstellt, herstellt.

- 4. 3-Desmethyl-mevalonsäurederivate der Formel I bzw. Ia gemäß Anspruch 1 erhältlich nach Verfahren gemäß Anspruch 1.
- 5. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung erhältlich gemäß Anspruch 1 in eine geeignete Darreichungsform überführt.
- 10 6. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Zwischenstufe der Formel IV

15



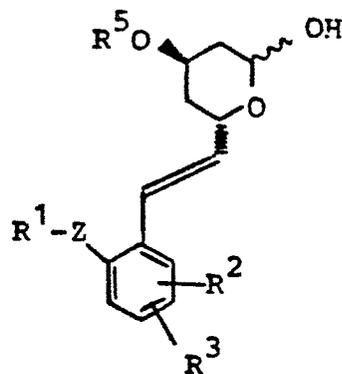
IV

20

worin R¹, R², R³ und Z die zu Formel I und R⁵ die zu Formel III angegebenen Bedeutungen haben, isoliert.

- 25 7. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Zwischenstufe der Formel V

30



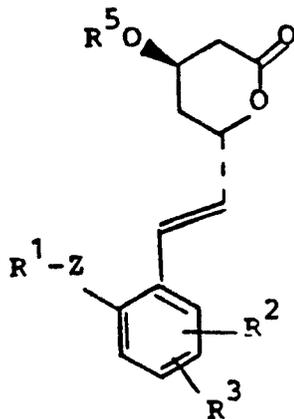
V

35

worin R^1 , R^2 , R^3 und Z die zu Formel I und R^5 die zu Formel III angegebenen Bedeutungen haben, isoliert.

5 8. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß man die Zwischenstufe der Formel VI

10



VI

15

worin R^1 , R^2 , R^3 und Z die zu Formel I und R^5 die zu Formel III angegebenen Bedeutungen haben, isoliert.